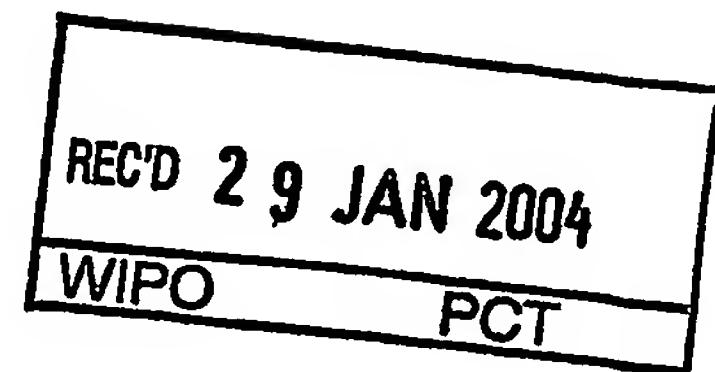


#2

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 57 785.4

Anmeldetag: 11. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen/DE

Bezeichnung: Isophthalsäurederivate

IPC: C 07 C, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 22. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Brosig

Isophthalsäurederivate

Die vorliegende Erfindung betrifft Isophthalsäurederivate, ein Verfahren zu ihrer
5 Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.

10 Cysteinyl-Leukotriene sind wichtige Mediatoren für eine Vielzahl pathologischer Krankheitszustände. Sie werden bei Aktivierung inflammatorischer Zellen, wie zum Beispiel polymorphkerniger Leukozyten, Makrophagen und Mastzellen, mit Hilfe von 5-Lipoxygenase aus Arachidonsäure gebildet. Dabei entsteht zunächst Leukotrien A4 (LTA4), welches dann in weiteren Reaktionsritten durch Addition von Glutathion in Leukotrien C4 (LTC4) umgewandelt wird. Bei der weiteren
15 Metabolisierung entstehen dann Leukotrien D4 (LTD4) und Leukotrien E4 (LTE4). LTC4, LTD4 und LTE4 werden zusammenfassend als Cysteinyl-Leukotriene bezeichnet.

Die physiologischen Effekte der Cysteinyl-Leukotriene werden über G-Protein gekoppelte Rezeptoren vermittelt. Pharmakologisch und molekularbiologisch
20 charakterisiert sind zwei Cysteinyl-Leukotrien Rezeptoren:

Der Cysteinyl-Leukotrien Rezeptor 1 (CysLT1) wird vor allem durch LTD4, schwächer auch durch LTC4 und LTE4 aktiviert. Er trägt daher auch die Be-
25 zeichnung LTD4-Rezeptor. Der Rezeptor konnte 1999 kloniert und charakterisiert werden (Lynch et. al. (1999) Nature 399; 789-793). Der CysLT1-Rezeptor weist eine starke Expression in Milz, peripheren Leukozyten und Lunge auf. Eine Expression des CysLT1 Rezeptors im humanen Herzen konnte bisher nicht nachgewiesen werden. CysLT1 spezifische Rezeptor-Antagonisten, wie beispielsweise Pranlukast,
30 Zafirlukast und Montelukast führen zur Relaxation der glatten Muskulatur der Bronchien und sind für die Behandlung bronchialen Asthmas entwickelt worden.

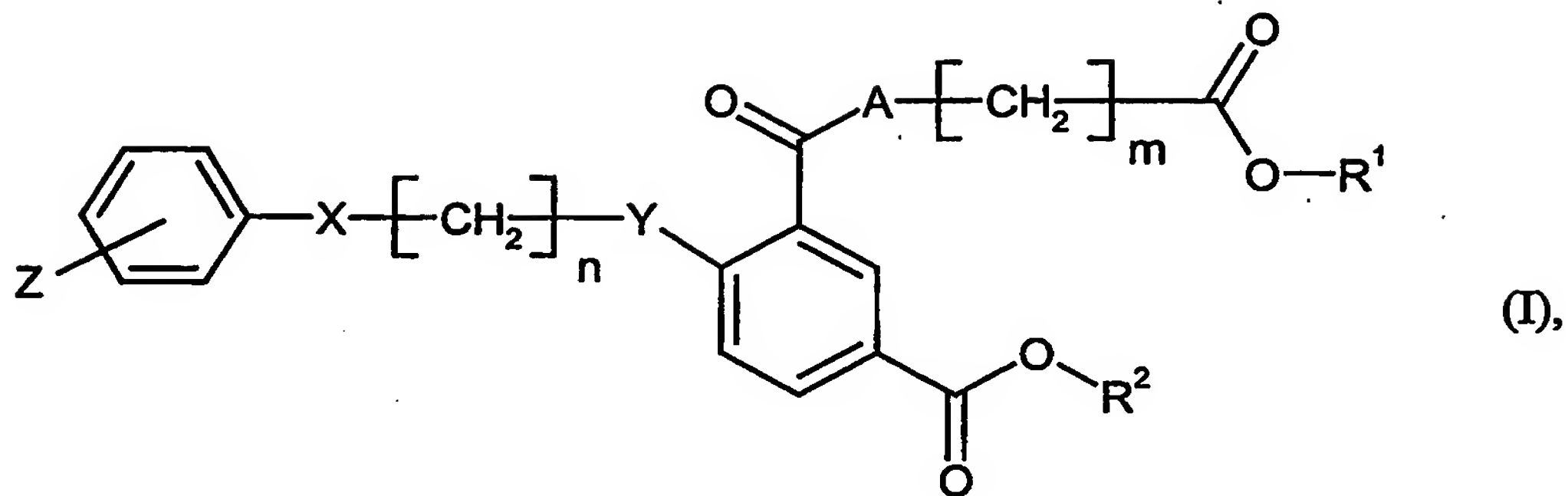
Der Cysteinyl-Leukotrien Rezeptor 2 (CysLT2) wird vor allem durch LTC₄, schwächer auch durch LTD₄ und LTE₄ aktiviert. Er wird daher auch als LTC₄-Rezeptor bezeichnet. Der Rezeptor konnte im Jahr 2000 identifiziert und charakterisiert werden (Heise et. al. (2000) Journal of Biological Chemistry 275; 30531-30536; Takasaki et. al. (2000) Biochem. Biophys. Res. Commun. 274; 316-322; Nothacker et. al. (2000) Mol. Pharmacol. 58; 1601-1608). Der humane CysLT2-Rezeptor weist eine sehr starke Expression in Herz, Plazenta, Milz und peripheren Blut-Leukozyten (PBL) auf. Mit Hilfe von PCR-Untersuchungen und *in-situ* Hybridisierungen konnte gezeigt werden, dass dieser Rezeptor im Herz in glatten Muskelzellen von Koronararterien, in Myozyten und sehr stark auch in Purkinjefasern exprimiert wird (Kamohara et. al. (2001) Biochem. Biophys. Res. Commun. 287; 1088-1092; Hui et. al. (2001) Journal of Biological Chemistry 276; 47489-47495). Bei der Aktivierung des CysLT2 Rezeptors kommt es, wie beim CysLT1 Rezeptor, zu einem Anstieg der intrazellulären Calcium-Konzentration.

Cysteinyl-Leukotriene sind vasoaktive Substanzen, d.h. sie führen zu einer starken Konstriktion von Koronararterien. Zusätzlich senken sie die Kontraktilität des Herzens, induzieren Änderungen im Elektrokardiogramm, beeinflussen den Blutdruck, erhöhen die mikrovaskuläre Permeabilität, fördern die Ödembildung und induzieren eine starke Bronchokonstriktion (Letts et. al (1987) Cardiovasc. Clin. 18; 101-113; Fauler und Frölich (1989) Cardiovasc. Drugs and Therapy 3; 499-505; Piper et. al. (1990) Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotr. Res. 20; 146-152). Daher bilden Antagonisten der Cysteinyl-Leukotrien Rezeptoren einen therapeutischen Ansatz für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.

In EP-A 516 069 sind Leukotrien B₄-Antagonisten zur Behandlung von allergischen und antiinflammatorischen Erkrankungen beschrieben. EP-A 791 576 und EP-A 341 551 offenbaren Leukotrien-Antagonisten zur Behandlung von Asthma.

30

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



worin

A einen 4- bis 7-gliedrigen stickstoffhaltigen gesättigten Heterocyclus, der über das Stickstoffatom an die Ketogruppe gebunden ist, der ein weiteres Stickstoffatom im Ring enthalten kann und der gegebenenfalls in Nachbarschaft zu einem Stickstoffatom eine Carbonylgruppe trägt,

10

oder

einen Rest $\begin{array}{c} * \\ | \\ \text{---N---} \end{array} \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{R}^3 \end{array} \text{---} \left[\text{CH}_2 \right]_o \text{---} \text{E---}$ bedeutet,

worin

15

E für (C₃-C₇)-Cycloalkandiyl, (C₅-C₇)-Cycloalkendiyl oder für 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, das über ein Kohlenstoffatom an die [CH₂]_o-Gruppe gebunden ist, steht,

o für 0, 1 oder 2 steht,

20

R³ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht und

* für die Anknüpfstelle an die Ketogruppe steht,

m 0, 1 oder 2 bedeutet,

n 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

R¹ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

5

R² Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

X eine Bindung, O, NH, N-Methyl oder N-Acetyl bedeutet,

10

Y O, *-NH-C(=O)- oder NH bedeutet,

worin

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht

15

und

Z einen Rest $\overset{*}{\text{---}}\text{G---L---M---R}^4$, der sich in meta oder para Stellung zum Substituenten X befindet, bedeutet,

20

worin

G für eine Bindung, O oder S steht,

25

L für (C₁-C₆)-Alkandiyl, (C₃-C₆)-Alkendiyl oder (C₃-C₆)-Alkindiyl steht,

M für eine Bindung, O oder S steht,

R⁴ für (C₆-C₁₀)-Aryl, Biphenyl, Heteroaryl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht, wobei Aryl, Biphenyl, Heteroaryl, Heterocyclyl und Cycloalkyl ihrerseits bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₅-C₇)-Cycloalkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkoxy oder (C₅-C₇)-Cycloalkenyloxy substituiert sein können,

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie
5 beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

10 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

15 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

20 Alkyl per se und "Alk" in Alkoxy stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

25 Alkandiyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten gesättigten Alkandiylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkandiylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt Methylen, Ethan-1,2-diyl, Ethan-1,1-diyl, Propan-1,3-diyl, Propan-1,2-diyl,
30 Propan-2,2-diyl, Butan-1,4-diyl, Butan-1,3-diyl, Butan-2,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, Pentan-2,4-diyl, 2-Methyl-pentan-2,4-diyl.

Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, n-Prop-1-en-1-yl, n-But-2-en-1-yl und 2-Methyl-2-buten-1-yl.

Alkendiyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkendiylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkendiylrest mit 2 bis 4, besonders bevorzugt mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Allyl-1,3-diyl und 2-Buten-1,4-diyl.

Alkindiyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkindiylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkindiylrest mit 2 bis 4, besonders bevorzugt mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Propin-1,3-diyl und 2-Butin-1,4-diyl.

Cycloalkyl per se und "Cycloalk" in Cycloalkoxy und Cycloalkandiyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Cycloalkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy.

Cycloalkandiyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropan-1,2-diyl, Cyclobutan-1,2-diyl, Cyclobutan-1,3-diyl, Cyclopentan-1,2-diyl, Cyclopentan-1,3-diyl, Cyclohexan-1,2-diyl, Cyclohexan-1,3-diyl, Cyclohexan-1,4-diyl, Cycloheptan-1,2-diyl, Cycloheptan-1,3-diyl und Cycloheptan-1,4-diyl.

5 Cycloalkenyl per se und "Cycloalken" in Cycloalkendiyl und in Cycloalkenyloxy steht für eine Cycloalkenylgruppe mit in der Regel 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopent-2-en-1-yl, Cyclopent-3-en-1-yl, Cyclohex-2-en-1-yl, Cyclohex-3-en-1-yl, Cyclohept-2-en-1-yl, Cyclohept-3-en-1-yl und Cyclohept-4-en-1-yl.

Cycloalkendiyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopent-4-en-1,3-diyl, Cyclohex-2-en-1,4-diyl, Cyclohex-4-en-1,3-diyl und Cyclohept-5-en-1,3-diyl.

10 Cycloalkenyloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopent-2-en-1-yloxy, Cyclopent-3-en-1-yloxy, Cyclohex-2-en-1-yloxy, Cyclohex-3-en-1-yloxy, Cyclohept-2-en-1-yloxy, Cyclohept-3-en-1-yloxy und Cyclohept-4-en-1-yloxy.

15 Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 10 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl und Naphthyl.

20 Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten, Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinoliny, Isochinoliny, Benzimidazolyl und Benzoxazolyl.

25 Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten, nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8, insbesondere 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder
30 teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- oder 6-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S,

wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Piperidiny, Morpholinyl, Perhydroazepinyl, 1,3-Dioxanyl, 1,4-Dioxanyl, 2,3-Dihydro-1,4-dioxinyl und 2,3-Dihydrobenzo-1,4-dioxinyl.

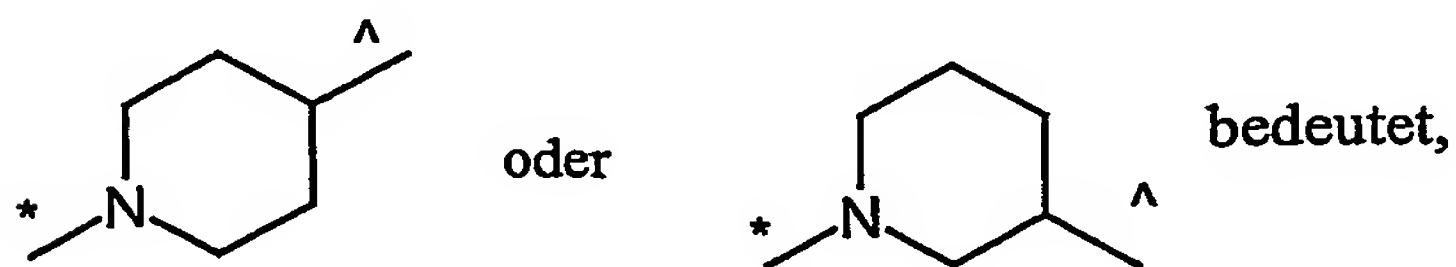
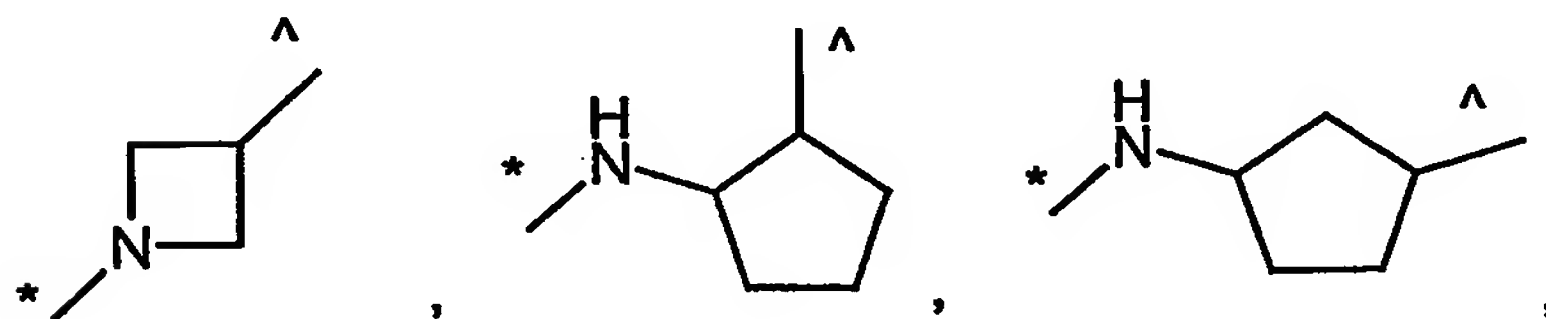
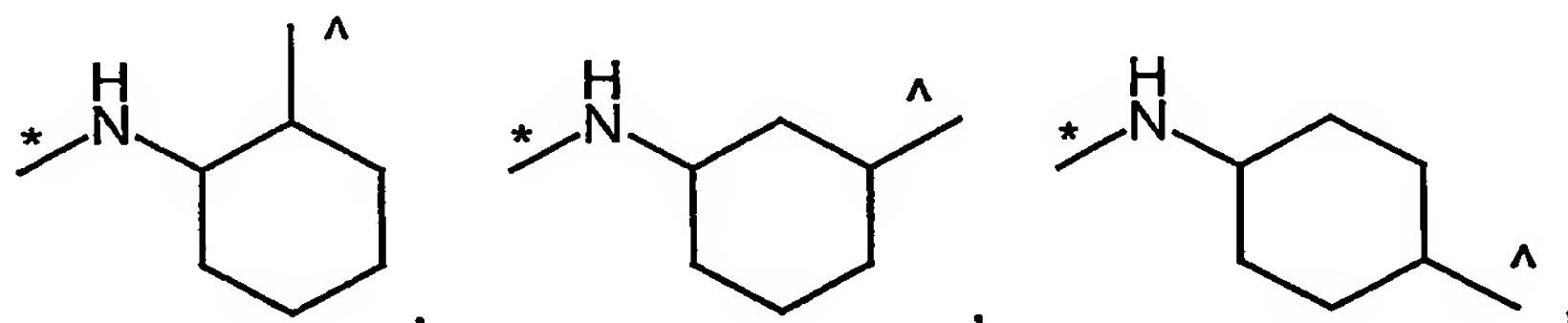
5 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

15 worin

A einen Rest



20 worin

* für die Anknüpfstelle an die Ketogruppe steht und

^ für die Anknüpfstelle an die $\text{---}[\text{CH}_2]_m\text{---}$ -Gruppe steht,

5 m 0 oder 1 bedeutet,

n 2 oder 3 bedeutet,

R¹ Wasserstoff bedeutet,

R² Wasserstoff bedeutet,

X eine Bindung bedeutet,

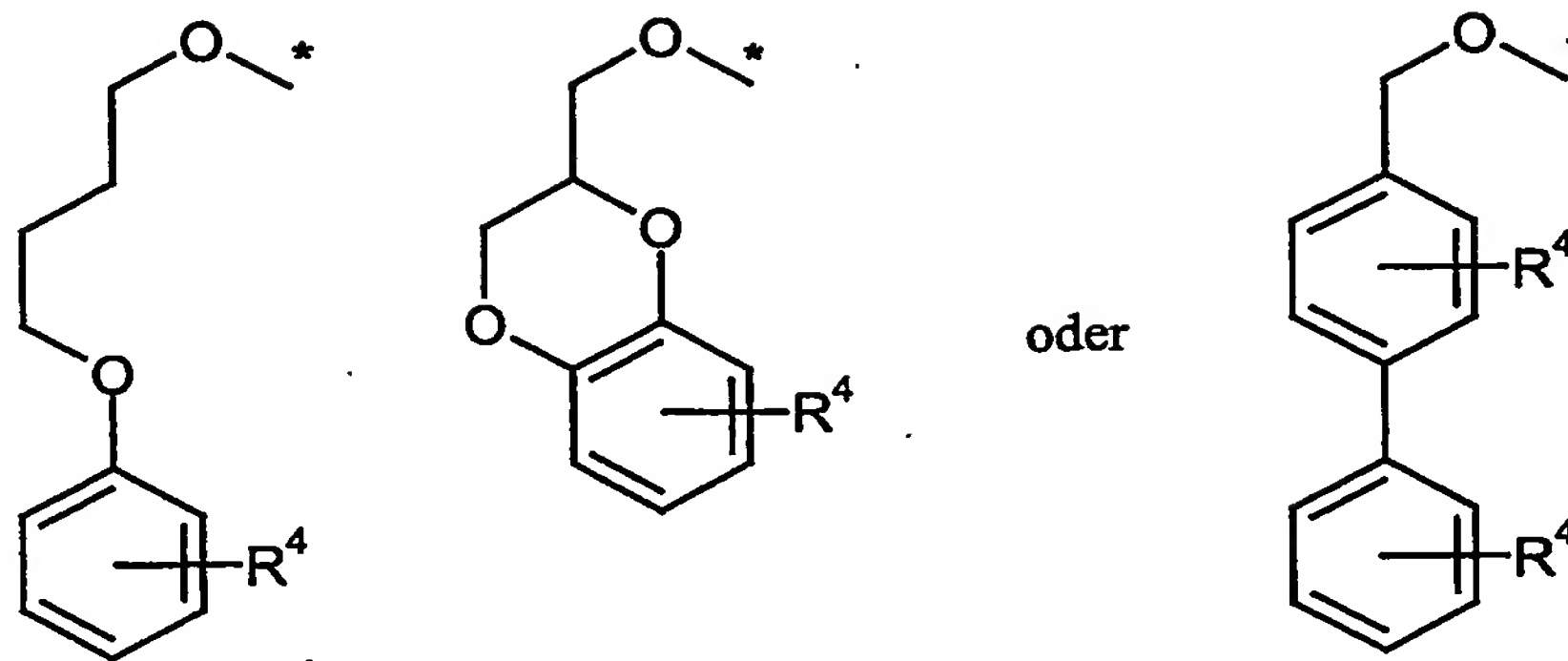
15 Y O oder *-NH-C(=O)- bedeutet,

worin

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht

und

Z einen Rest



der sich in meta oder para Stellung zum Substituenten X befindet, bedeutet,

worin

R^4 und $R^{4'}$ unabhängig voneinander für Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy stehen und

10

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

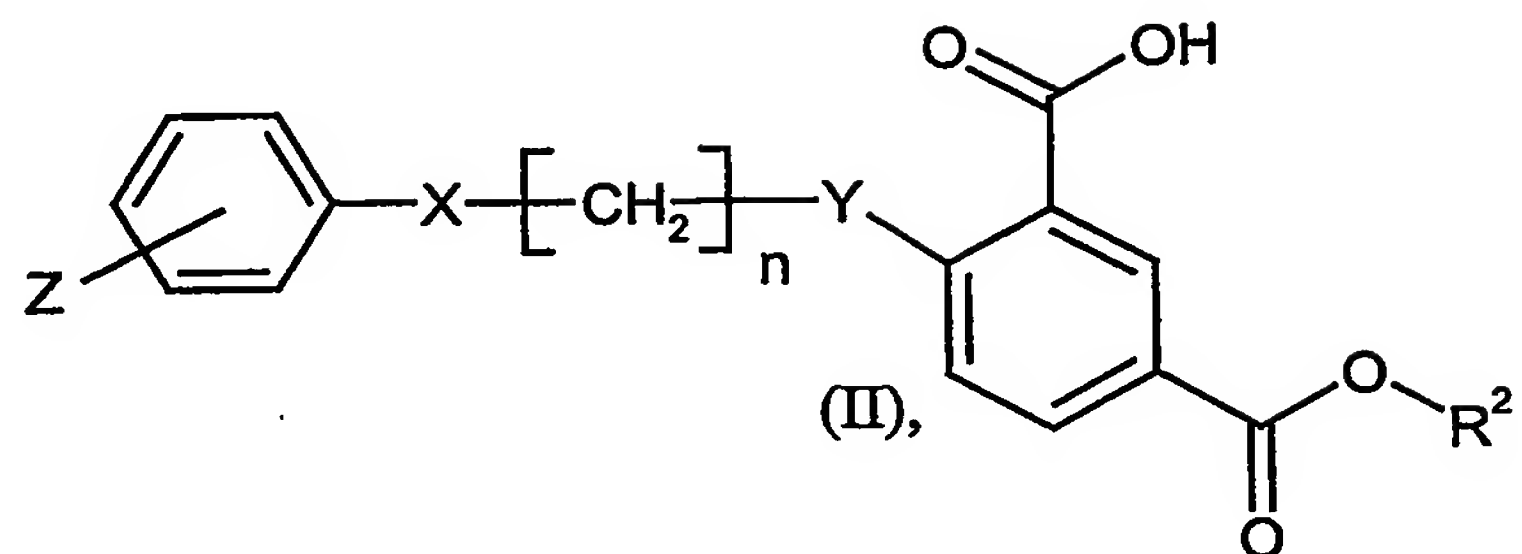
15

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, dass man entweder

20

[A] Verbindungen der Formel (II)



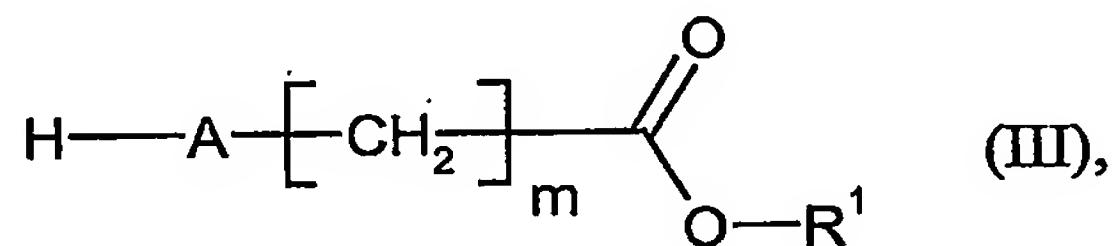
worin

R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl steht und

n , X , Y und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

10

mit Verbindungen der Formel (III)



worin

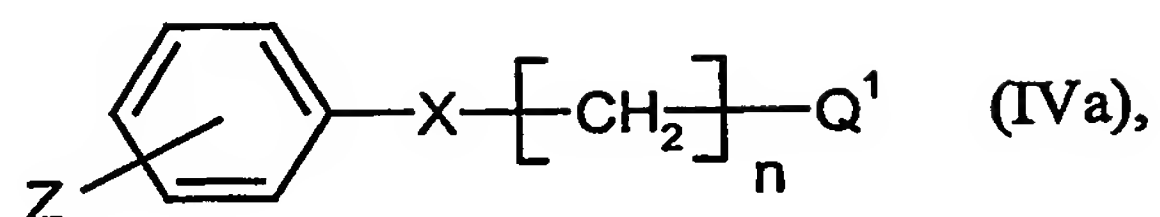
R^1 für (C_1-C_6) -Alkyl steht und

m und A die oben angegebene Bedeutung haben,

20

oder

[B1] Verbindungen der Formel (IVa)



5

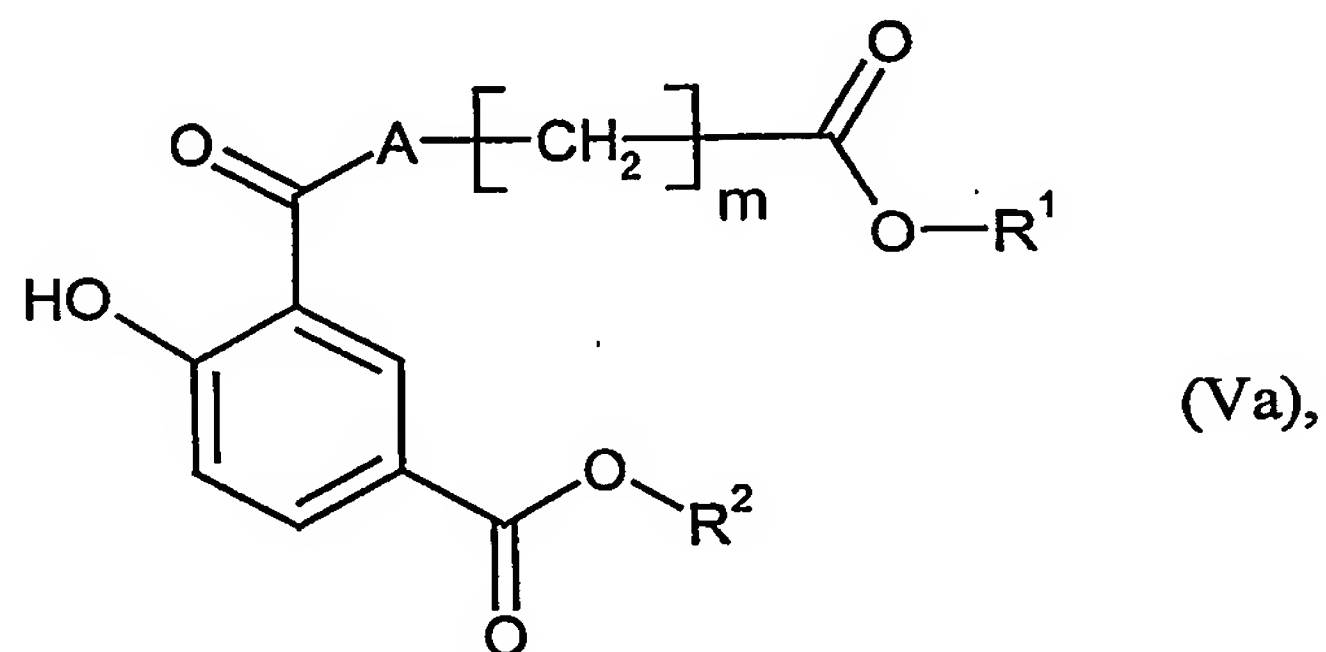
worin

Q^1 für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen steht
und

10

n , X , und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (Va)



15

worin

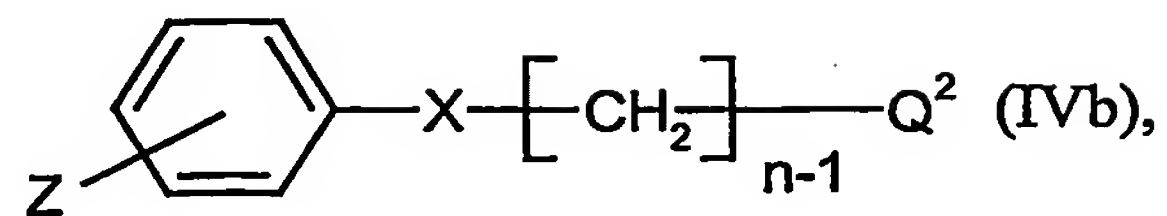
R^1 und R^2 für $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -Alkyl stehen und

20

A und m die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

[B2] Verbindungen der Formel (IVb)



5

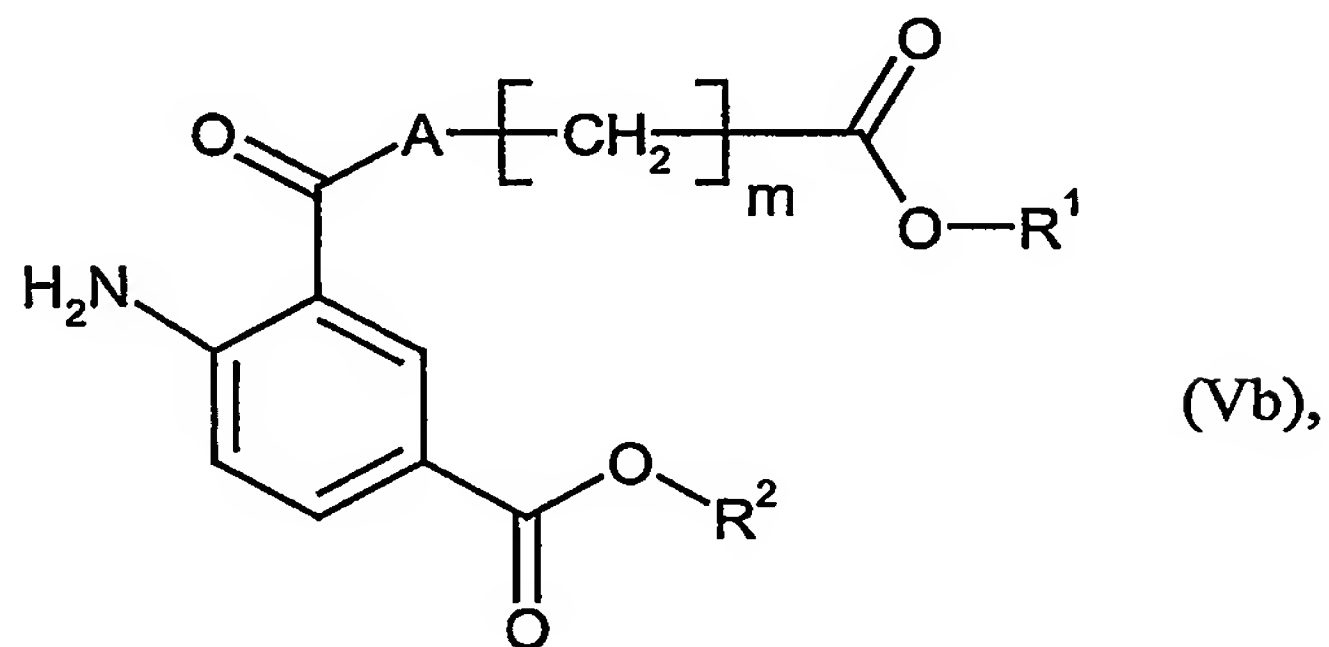
worin

Q^2 für eine Säurechloridgruppe steht und

n , X , und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

10

mit Verbindungen der Formel (Vb)



15

worin

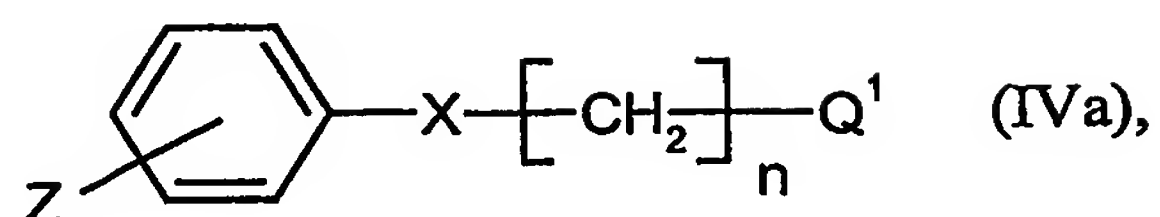
R^1 und R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl stehen und

A und m die oben angegebene Bedeutung haben,

20

oder

[B3] Verbindungen der Formel (IVa)



5

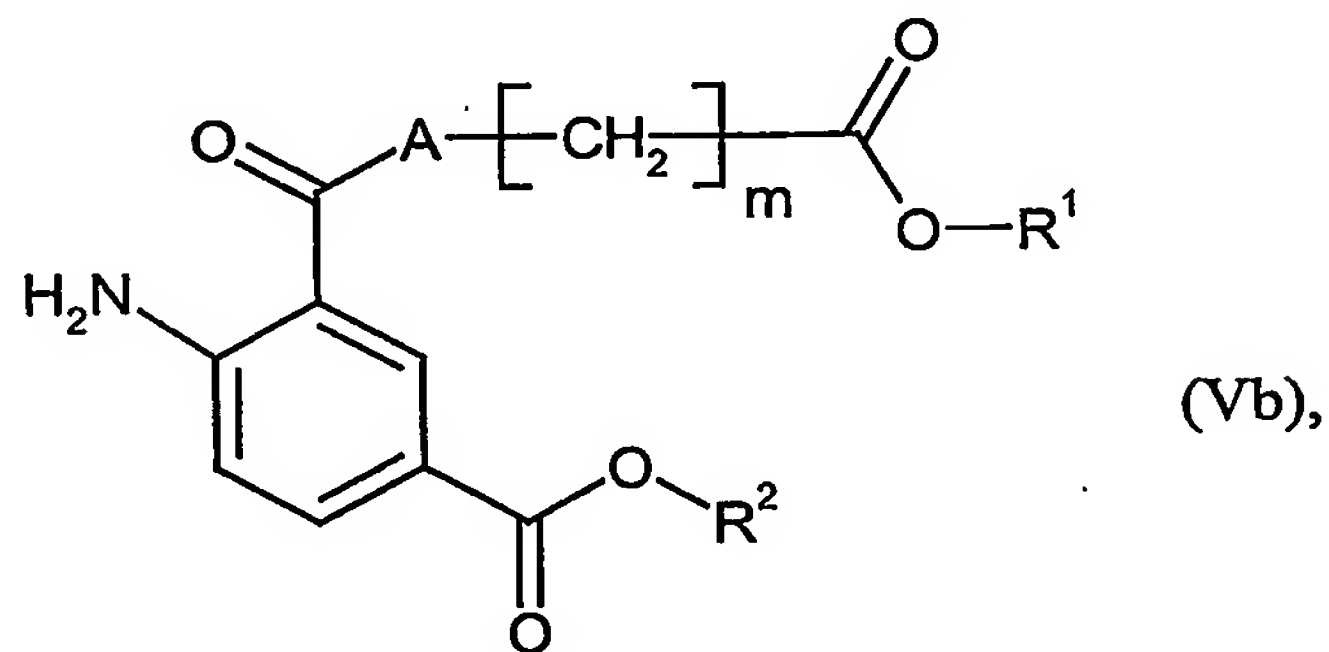
worin

Q^1 für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen steht
und

10

n , X , und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (Vb)



15

worin

R^1 und R^2 für $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -Alkyl stehen und

20

A und m die oben angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

worin

R^1 und R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl stehen und

A, m, n, X, Y und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

5

und gegebenenfalls anschließend durch Verseifung der beiden Estergruppen in Verbindungen der Formel (I) überführt,

worin

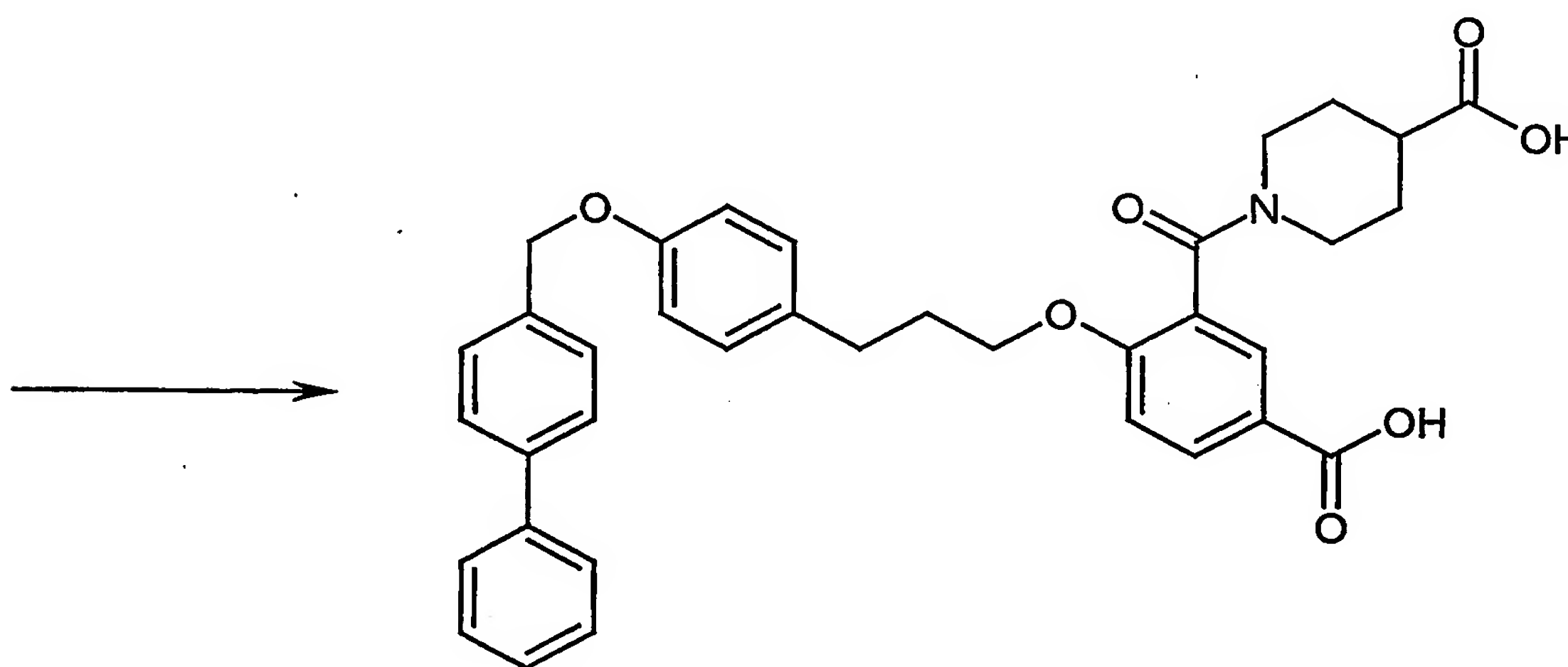
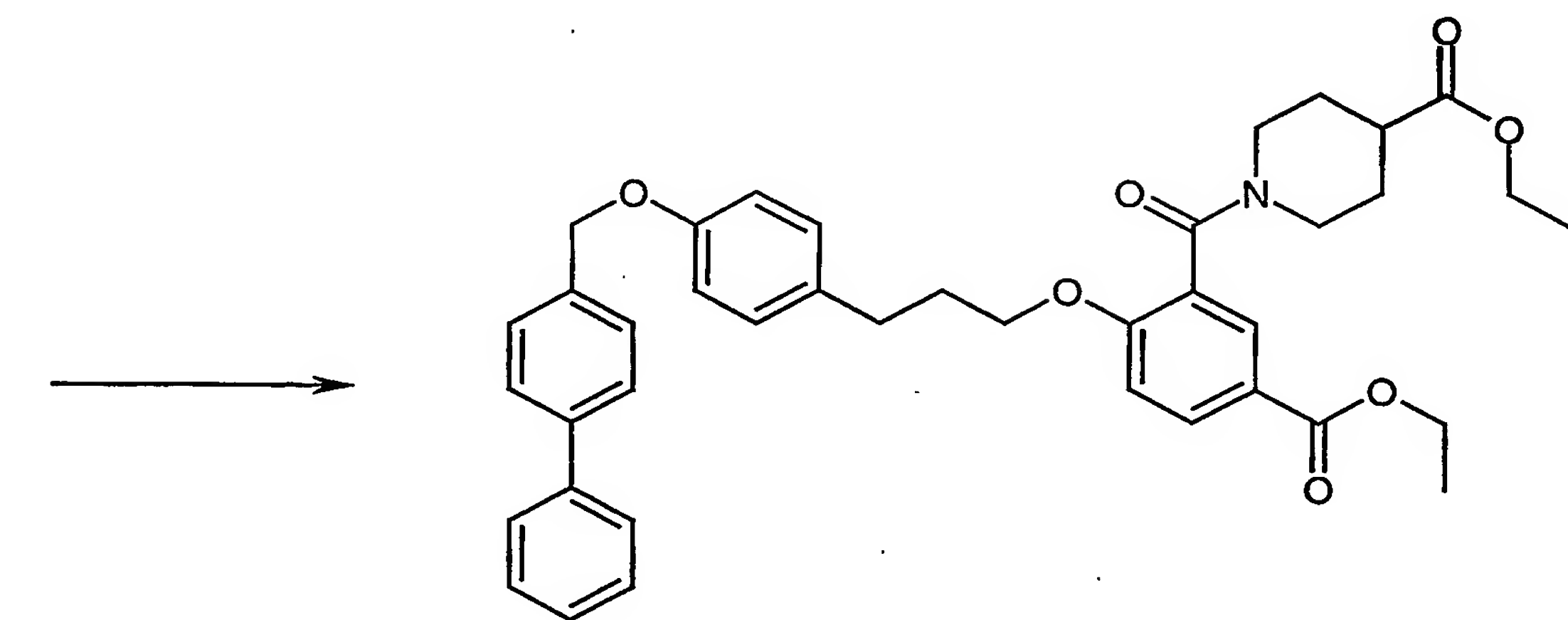
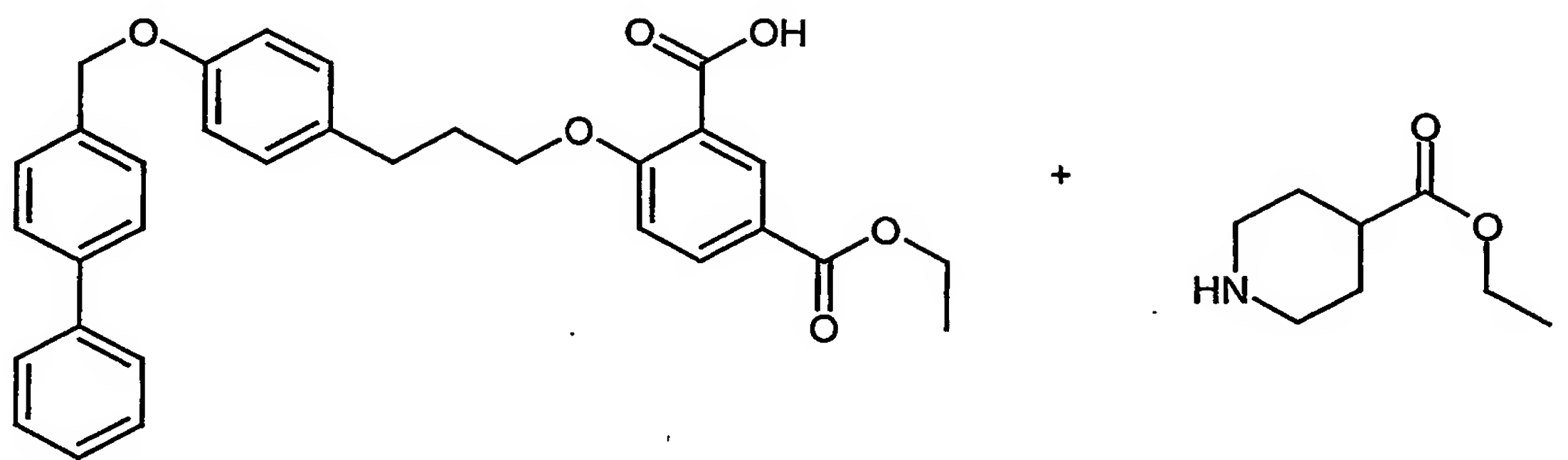
R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen und

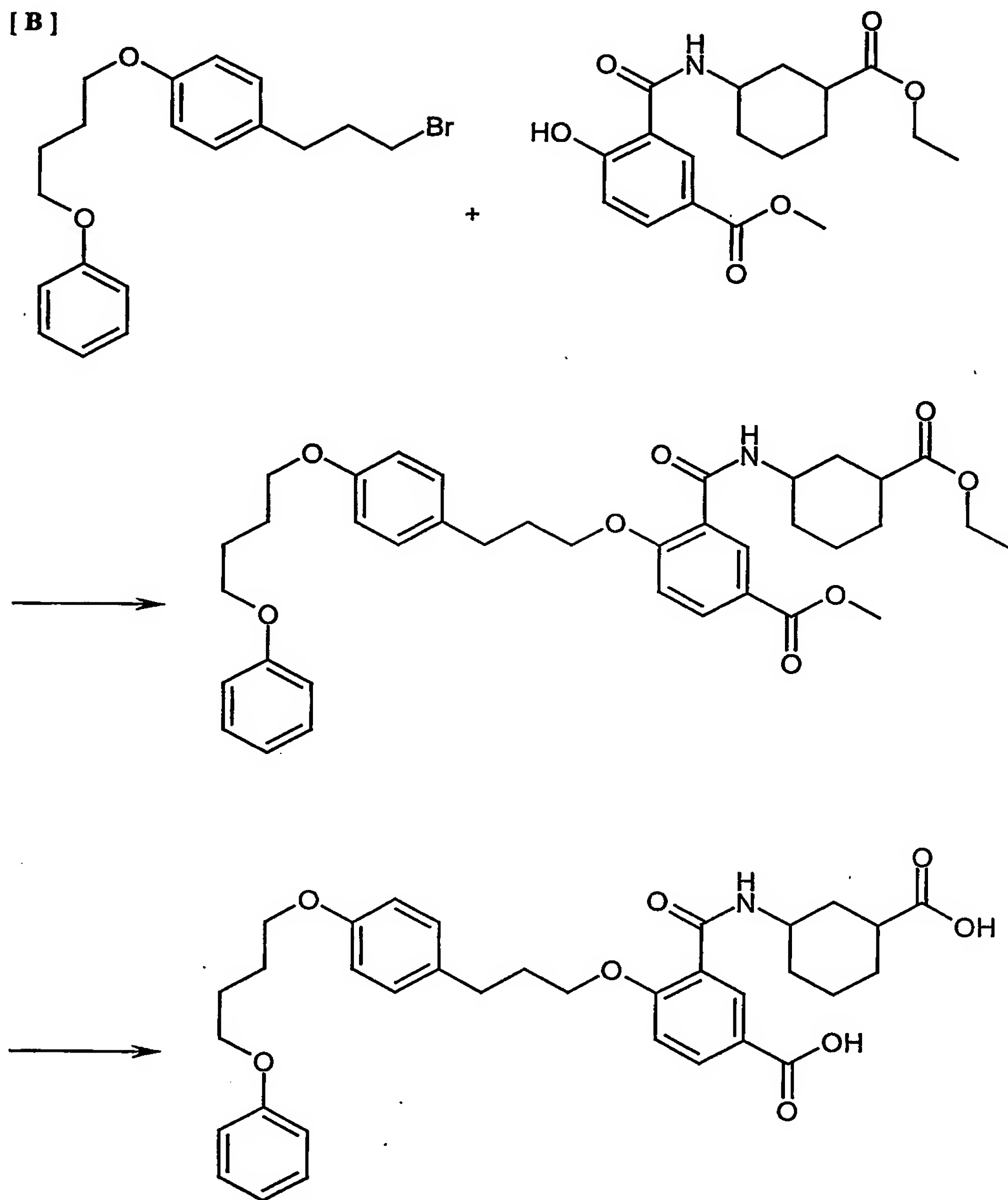
A, m, n, X, Y und Z die oben angegebene Bedeutung haben.

15

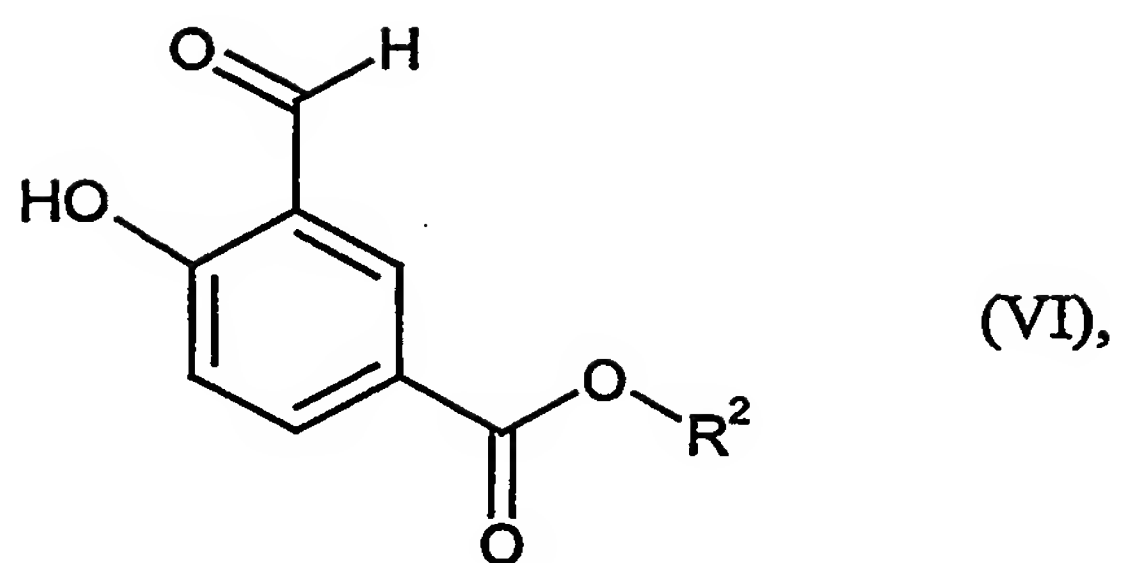
Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

[A]





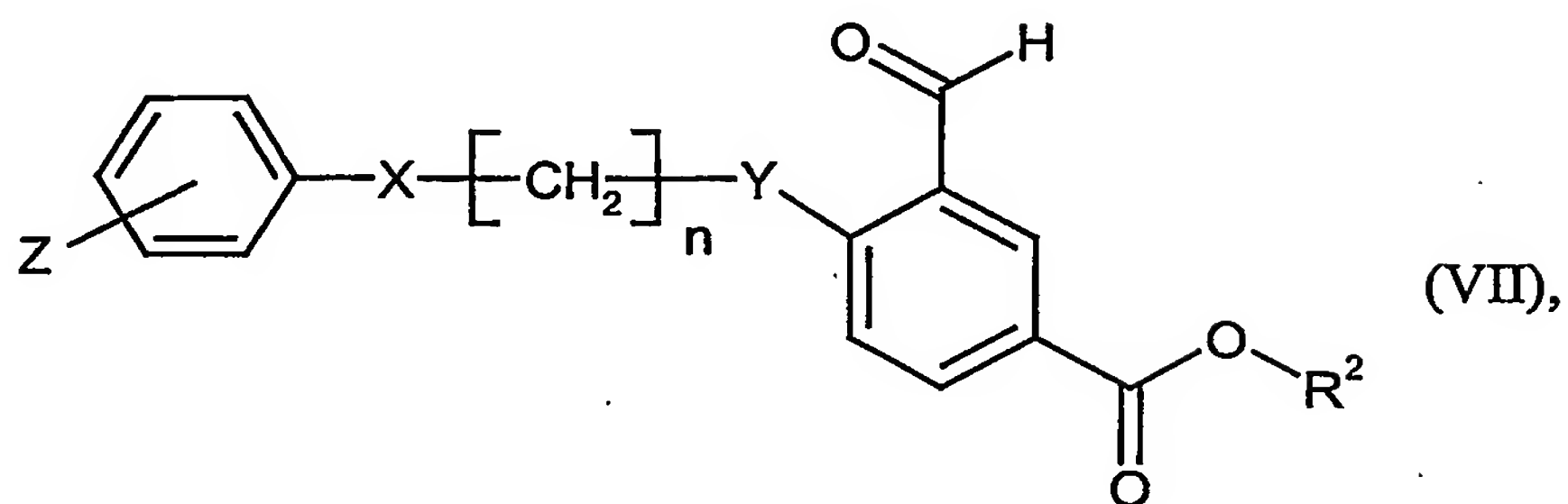
- 5 Verbindungen der Formel (II) können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (IVa) mit Verbindungen der Formel (VI)



worin

R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl steht,

zu Verbindungen der Formel (VII)



worin

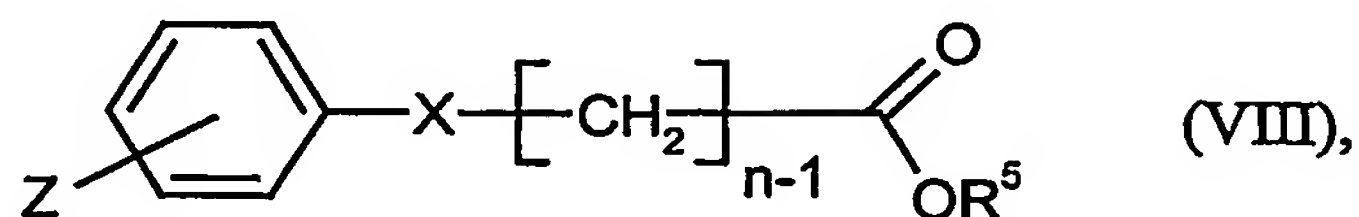
R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl steht,

Y O bedeutet und

n, X und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt und anschließend die Aldehydgruppe oxidiert.

Verbindungen der Formel (IVa) können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (VIII)



5

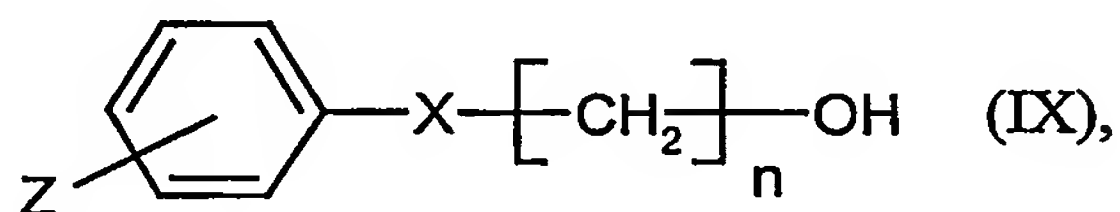
worin

R^5 für Wasserstoff oder einen Alkylrest steht und

10

n , X und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

durch Reduktion der Carbonsäure- bzw. der Estergruppe in die entsprechenden Alkohole der Formel (IX)



15

worin

n , X und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

20

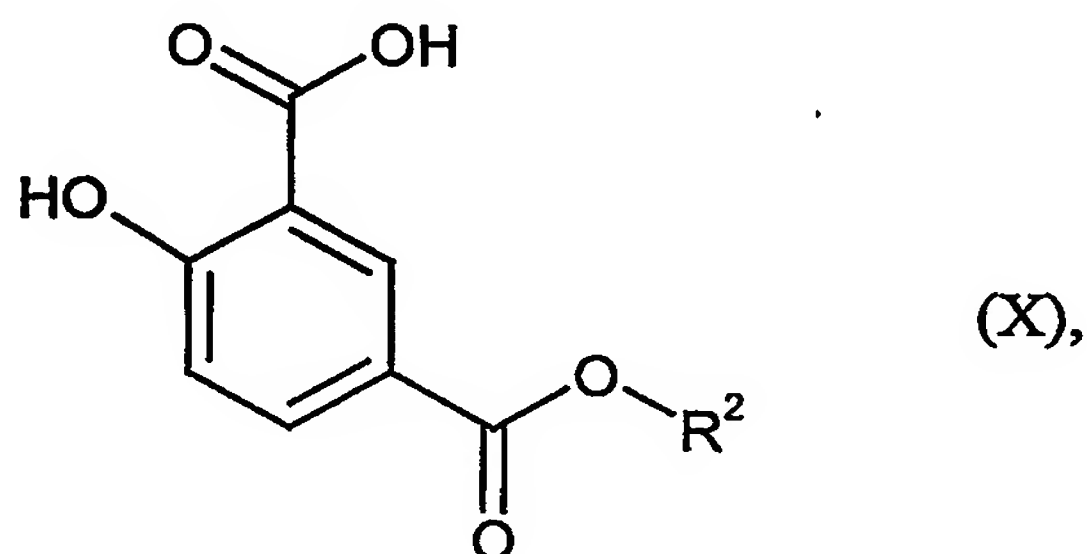
überführt und abschließend die Hydroxygruppe in eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen umwandelt.

25

Verbindungen der Formel (IVb) können beispielsweise aus Verbindungen der Formel (VIII) hergestellt werden, indem man für den Fall, dass R^5 in Verbindungen der Formel (VIII) für Wasserstoff steht, die Carbonsäuregruppe in das entsprechende Säurechlorid überführt oder im Fall von Verbindungen der Formel (VIII), in denen

R^5 für eine Alkylgruppe steht, in einem vorgeschalteten Schritt die entsprechende Estergruppe zunächst zur Carbonsäuregruppe verseift.

Verbindungen der Formel (Va) können beispielsweise hergestellt werden, indem man
5 Verbindungen der Formel (III) mit Verbindungen der Formel (X)



worin

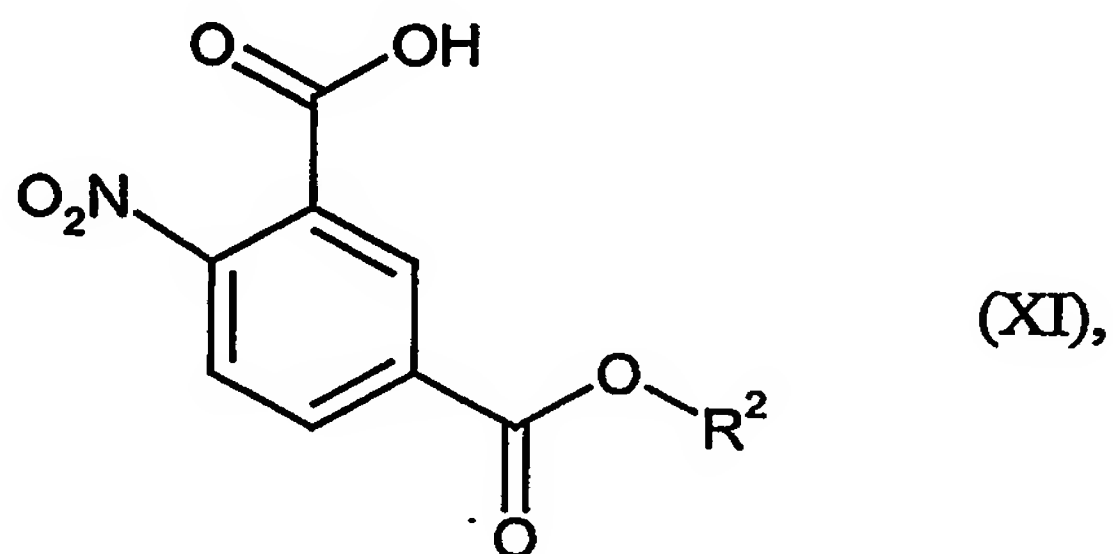
10

R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl steht,

umsetzt.

15

Verbindungen der Formel (Vb) können beispielsweise hergestellt werden, indem man in einer ersten Amidkupplungsreaktion Verbindungen der Formel (III) mit Verbindungen der Formel (XI)



20

worin

R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl steht,

umsetzt und abschließend die Nitrogruppe zur entsprechenden Aminogruppe reduziert.

10

Verbindungen der Formel (I), in denen R^1 Wasserstoff bedeutet, können statt aus den entsprechenden Alkylestern der Verbindungen der Formeln (III), (Va) oder (Vb) ($R^1 = \text{Alkyl}$) auch aus den entsprechenden Benzylestern ($R^1 = \text{Benzyl}$) hergestellt werden.

15

Bei den Amidkupplungen der Verfahrensschritte (II) + (III) \rightarrow (I); (III) + (X) \rightarrow (Va) sowie des ersten Teilschritts (III) + (XI) \rightarrow (Vb) werden die Amine vorzugsweise in Form ihrer Hydrochloride eingesetzt. Die Umsetzungen erfolgen bevorzugt unter Standardbedingungen in Gegenwart von allgemein üblichen Reagenzien zur Amid- bzw. Peptidkupplung wie beispielsweise N-[(3-Dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBT) in Gegenwart von Hilfsbasen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, in Lösemitteln wie Dichlormethan oder Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

20

25

Die Esterverseifung bei der Herstellung von Verbindungen (I), bei denen R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen, sowie beim ersten Teilschritt der Reaktion (VIII) \rightarrow (IVb) erfolgt vorzugsweise in Gegenwart wässriger Alkalihydroxid-Lösung wie zum Beispiel 2-molarer Natronlauge bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 70°C unter Zusatz von mit Wasser mischbaren organischen Lösemitteln wie zum Beispiel Methanol oder Tetrahydrofuran oder Gemischen daraus.

30

Die Verfahrensschritte (IVa) + (Va) \rightarrow (I) sowie (IVa) + (VI) \rightarrow (VII) erfolgen vorzugsweise in inerten Lösemitteln wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Acetonitril oder Butyronitril, in Gegenwart von Hilfsbasen wie beispielsweise Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Caesium-

carbonat, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin oder Pyridin in einem Temperaturbereich zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des jeweiligen Lösemittels.

5 Alternativ kann die Herstellung von Verbindung (VII) auch durch Umsetzung des Alkohols (IX) mit Verbindung (VI) unter Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion erfolgen. Als Lösemittel eignen sich dafür besonders Ether wie zum Beispiel Tetrahydrofuran oder Chlorkohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Dichlormethan. Die Reaktion erfolgt in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azoverbindungen wie zum Beispiel Azodiacarbonsäure-diethylester (DEAD) oder Azodicarbonsäure-diisopropylester (DIAD). Der bevorzugte Temperaturbereich für die Durchführung der Reaktion liegt zwischen -10°C und Raumtemperatur.

10 Der Verfahrensschritt (IVb) + (Vb) \rightarrow (I) erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösemittel wie beispielsweise in Ether, Tetrahydrofuran, Dichlormethan oder Chloroform in Gegenwart einer Hilfsbasen wie beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen 0°C und Raumtemperatur.

20 Der Verfahrensschritt (VII) \rightarrow (II) erfolgt vorzugsweise unter dem Fachmann für die Oxidation von Aldehyd- zu Carbonsäuregruppen bekannten Bedingungen. Gut geeignet ist dabei beispielsweise die Oxidation mit Natriumchlorit in Gegenwart von Wasserstoffperoxid und Natriumdihydrogenphosphat oder in Gegenwart von Amidoschwefelsäure in einem Lösemittelgemisch aus Wasser mit Acetonitril oder Tetrahydrofuran oder Dioxan im Temperaturbereich zwischen 0°C und Raumtemperatur.

25 Der Verfahrensschritt (VIII) \rightarrow (IX) erfolgt vorzugsweise unter dem Fachmann für die Reduktion von Carbonsäure- bzw. Estergruppen zu den entsprechenden Alkoholgruppen bekannten Bedingungen, wie beispielsweise mit komplexen Metallhydriden wie Lithiumaluminiumhydrid in inerten Lösemitteln wie zum Beispiel Tetrahydro-

furan im Temperaturbereich zwischen 0°C und dem Siedepunkt des jeweiligen Lösemittels.

5 Die Umwandlung der Alkoholfunktion in eine Abgangsgruppe Q^1 im Verfahrensschritt (IX) \rightarrow (IVa) kann auf vielfältige, dem Fachmann bekannte Art und Weise erfolgen. Vorzugsweise erfolgt die Reaktion zum entsprechenden Bromid in Tetrahydrofuran als Lösemittel bei Raumtemperatur mit einem Gemisch aus Triphenylphosphin und Tetrabrommethan.

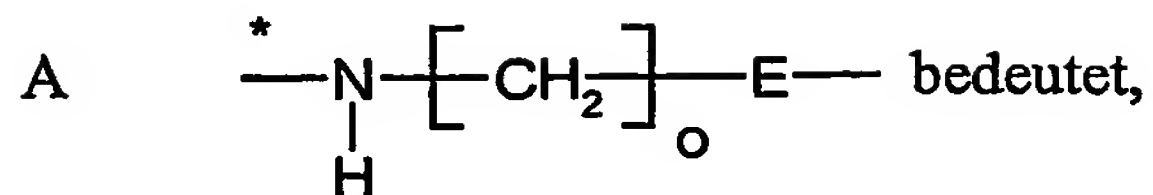
10 Die im ersten Teilschritt der Reaktion (VIII) \rightarrow (IVb) erhaltene Carbonsäuregruppe wird durch Chlorierung in das entsprechende Säurechlorid überführt. Bevorzugte Chlorierungsreagenzien sind Thionylchlorid oder Oxalylchlorid. Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart katalytischer Mengen Dimethylformamid, wobei als Lösemittel halogenierte Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Dichlor-
15 methan oder Chloroform zugesetzt werden können. Die Reaktionstemperatur liegt dabei zwischen 0°C und dem Siedepunkt des jeweiligen Lösemittels oder Chlorierungsreagenzes.

20 Die Reduktion der Nitrogruppe im zweiten Teilschritt der Reaktion (III) + (XI) \rightarrow (Vb) kann beispielsweise mit Zinn(II)-chlorid erfolgen. Bevorzugt ist die Reduktion mit Wasserstoff an Edelmetallkatalysatoren, wie zum Beispiel Palladium auf Kohle als Trägermaterial, bei einem Wasserstoffdruck von einem bis vier bar und Raumtemperatur in Methanol, Ethanol oder Essigsäureethylester als Lösemittel.

25 Die Verbindungen der Formel (III), (VI), (VIII), (X) und (XI) sind dem Fachmann an sich bekannt oder lassen sich nach üblichen literaturbekannten Verfahren herstellen.

Darüber hinaus können Verbindungen der Formel (I),

30 worin



R¹ Wasserstoff bedeutet,

5 R² Wasserstoff bedeutet,

n 3 bedeutet,

X eine Bindung bedeutet,

10

Y O bedeutet,

Z sich in para Stellung zum Substituenten X befindet,

15

G O bedeutet und

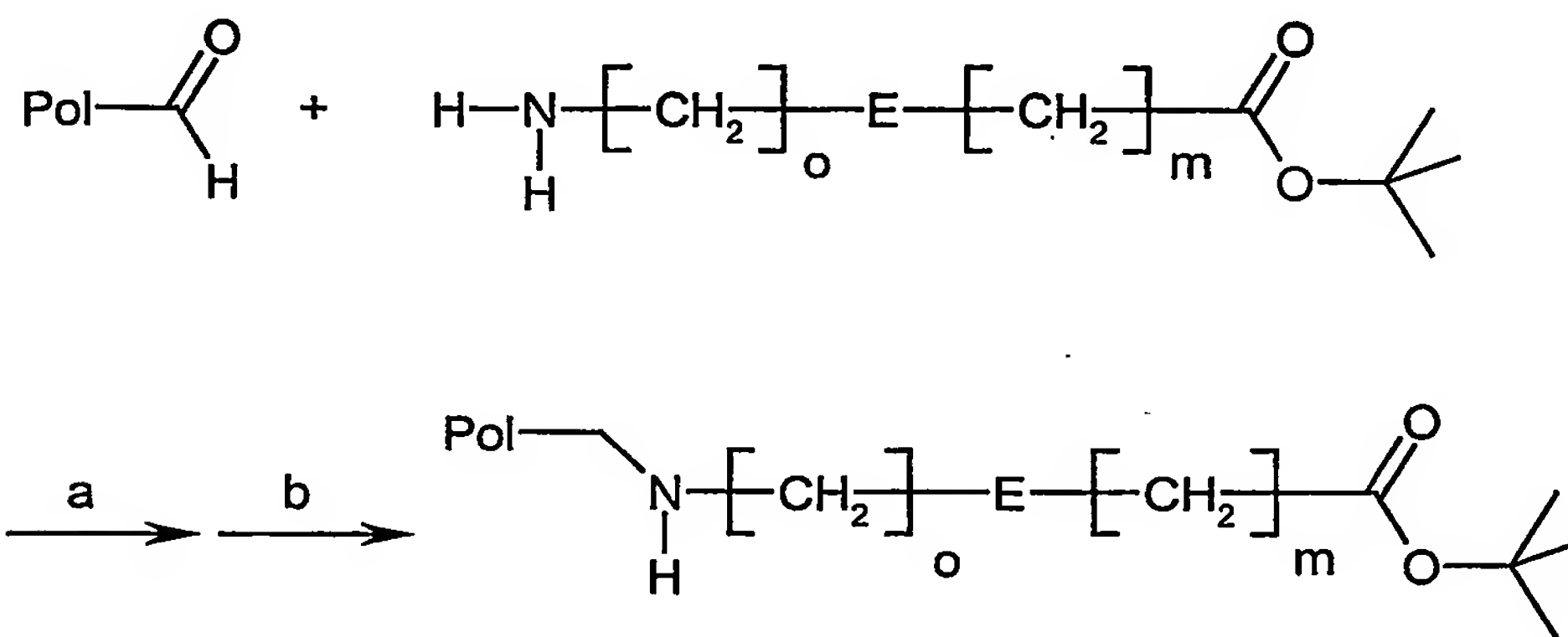
E, L, M, R⁴, m und o die oben angegebene Bedeutung haben

auch mit Hilfe der Festphasensynthese hergestellt werden:

20

An eine Festphase aus der Gruppe von mit zwischen 1 und 30% Divinylbenzol (DVB) quervernetztem micro- oder macroporösem Polystyrol (PS), Polystyrol/Polyethylenglycol (PS/PEG) Propf- oder Blockcopolymeren und funktionalisierten Glasoberflächen (controlled pore glass, CPG) werden über eine an der Festphase vorhandene Benzaldehydfunktionalität primäre Amine als Imin ange-
 25 bunden und anschließend zum sekundären Amin reduziert. Vorzugsweise wird hierzu 4-(4-Formyl-3-methoxyphenoxy)butyrylaminomethylharz, basierend auf mit 2% DVB quervernetztem PS ("Pol-CHO", Nova Biochem), mit einem zwei- bis fünffachen Überschuss einer an der Säurefunktionalität *t*-Butyl oder *t*-Hexyl

geschützten cyclischen oder acyclischen β -, γ - oder δ -Aminosäure vorzugsweise als deren Hydrochloride in Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dichlormethan, Dioxan Tetrahydrofuran, Toluol oder anderen geeigneten Lösungsmitteln mit oder ohne wasserentziehende Mittel wie Trimethylorthoformiat, Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat, gegebenenfalls in Gegenwart von Hilfsbasen wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin und Pyridin bei Temperaturen zwischen Raumtempertur und 50°C für 2 bis 24 Stunden umgesetzt (Reaktion a):



10

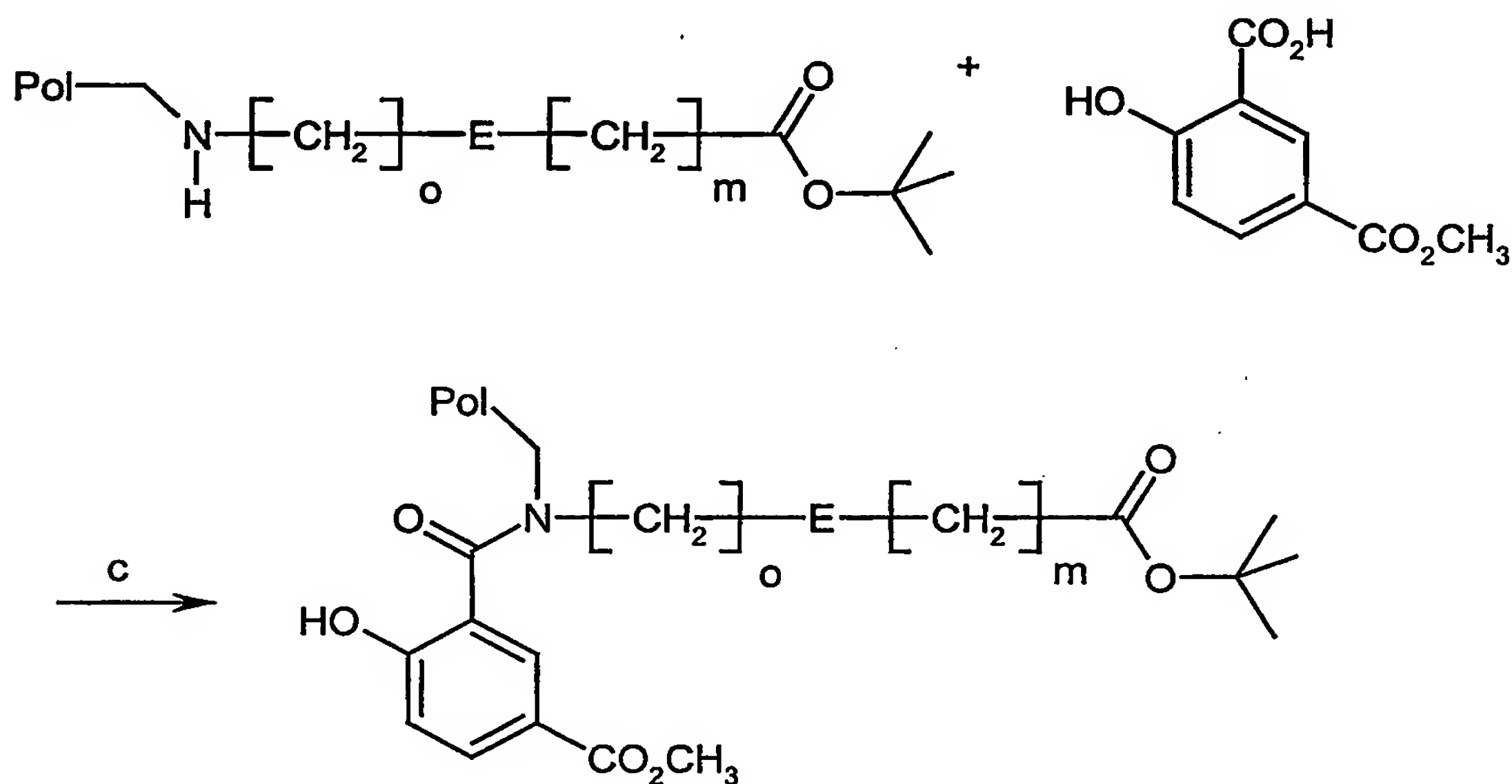
15

Anschließend wird die Festphase entweder ein oder mehrfach mit verschiedenen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dichlormethan, Dioxan Tetrahydrofuran, Toluol, Acetonitril oder Methanol gewaschen oder direkt weiter in der anschließenden Reduktion umgesetzt. Hierzu wird die Festphase mit einem zwei- bis zehnfachen Überschuss an Reduktionsmitteln wie Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Tetrabutylammoniumborhydrid in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Methanol bzw. auch Gemischen dieser bei Temperaturen zwischen -78°C und Raumtemperatur gegebenenfalls unter Zugabe von bis zu 100 Äquivalenten Essigsäure für 0,5 bis 18 Stunden umgesetzt (Reaktion b).

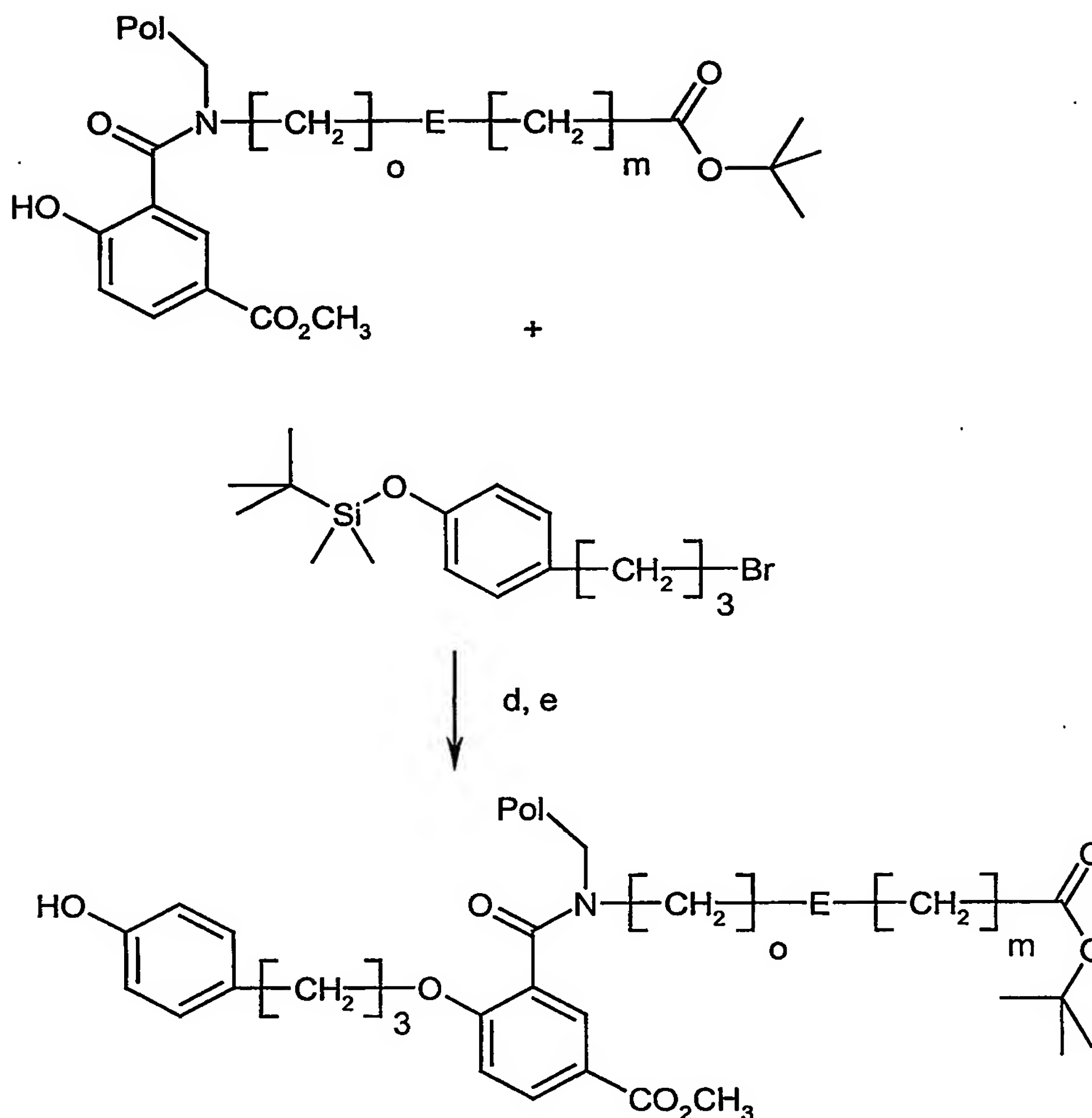
20

Nach Waschen und Trocknen der Festphase nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren wird diese nun mit 2-Hydroxy-5-methoxycarbonylbenzoesäure zur Reaktion gebracht. Dazu werden die dem Fachmann bekannten Reagenzien zur

Amid- bzw. Peptidkupplung eingesetzt. Beispielsweise handelt es sich dabei um N-
 [(3-Dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydro-
 xy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBT), die in Gegenwart von Hilfsbasen wie Tri-
 ethylamin oder Diisopropylethylamin in Lösemitteln wie Dichlormethan oder Di-
 methylformamid bei Raumtemperatur eingesetzt werden (Reaktion c).

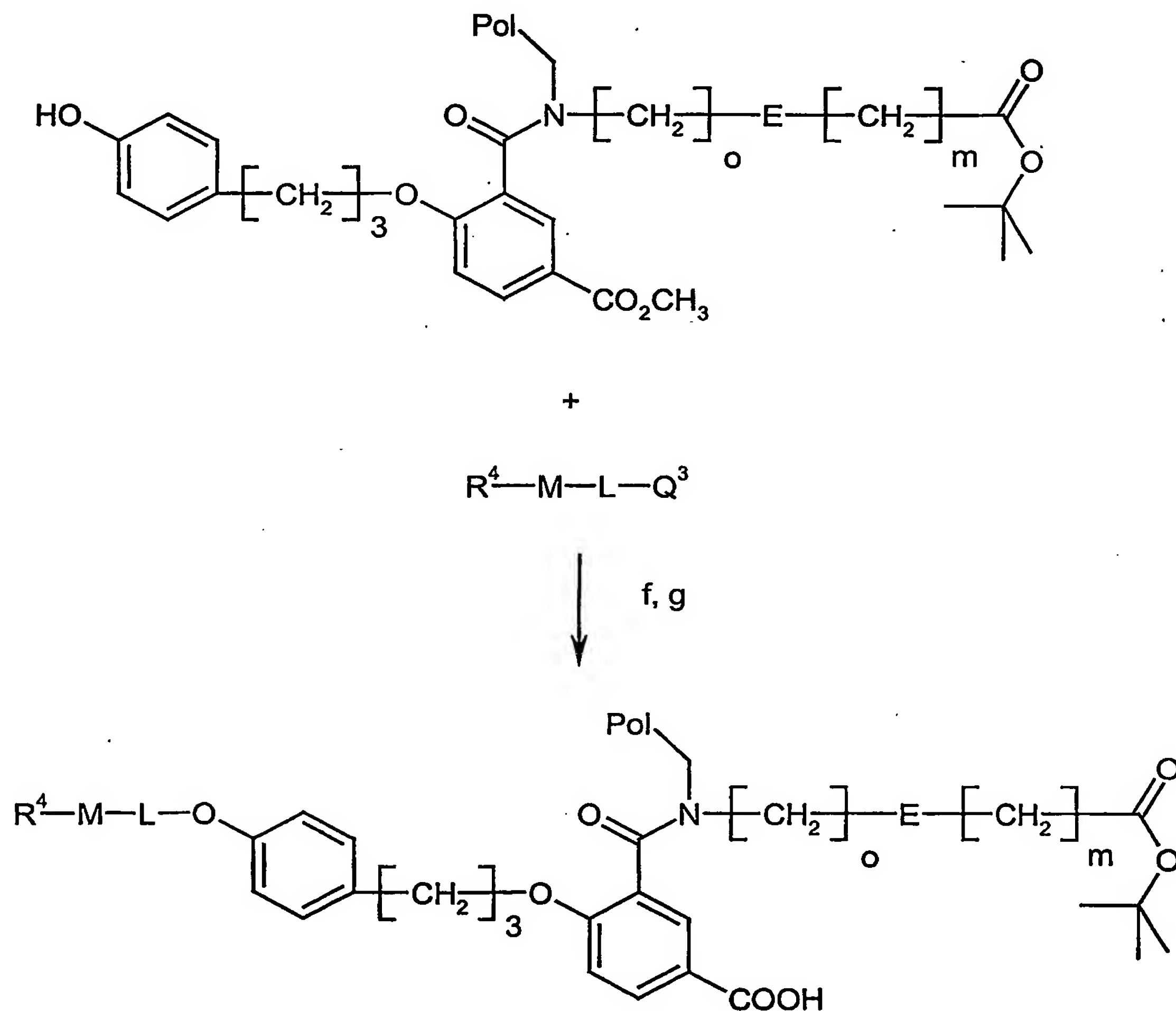


10 Nach Waschen und Trocknen der Festphase nach üblichen, dem Fachmann
 bekannten Verfahren wird diese nun mit 1 bis 5 Äquivalenten 3-Brom-(4-*tert.*-butyl-
 dimethylsilyloxyphenyl)-propan oder 3-Brom-(4-tri-*iso*-propylsilyloxyphenyl)-pro-
 pan und einer Base aus der Gruppe von Natriumcarbonat, Natriumhydrid, Kalium-
 carbonat und Caesiumcarbonat in polaren aprotischen Lösungsmitteln wie
 15 Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon gegebenenfalls
 unter Zugabe von 18-Krone-6 oder Tetrabutylamoniumiodid bei Temperaturen
 zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des entsprechenden Lösungsmittels
 für 1-24 Stunden umgesetzt (Reaktion d). Nach Waschen und Trocknen der Fest-
 phase nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren wird diese nun mit 2 bis
 10 Äquivalenten Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran bei Raumtem-
 20 peratur für 2-24 Stunden zur Reaktion gebracht und so die Silylschutzgruppe abge-
 spalten (Reaktion e).



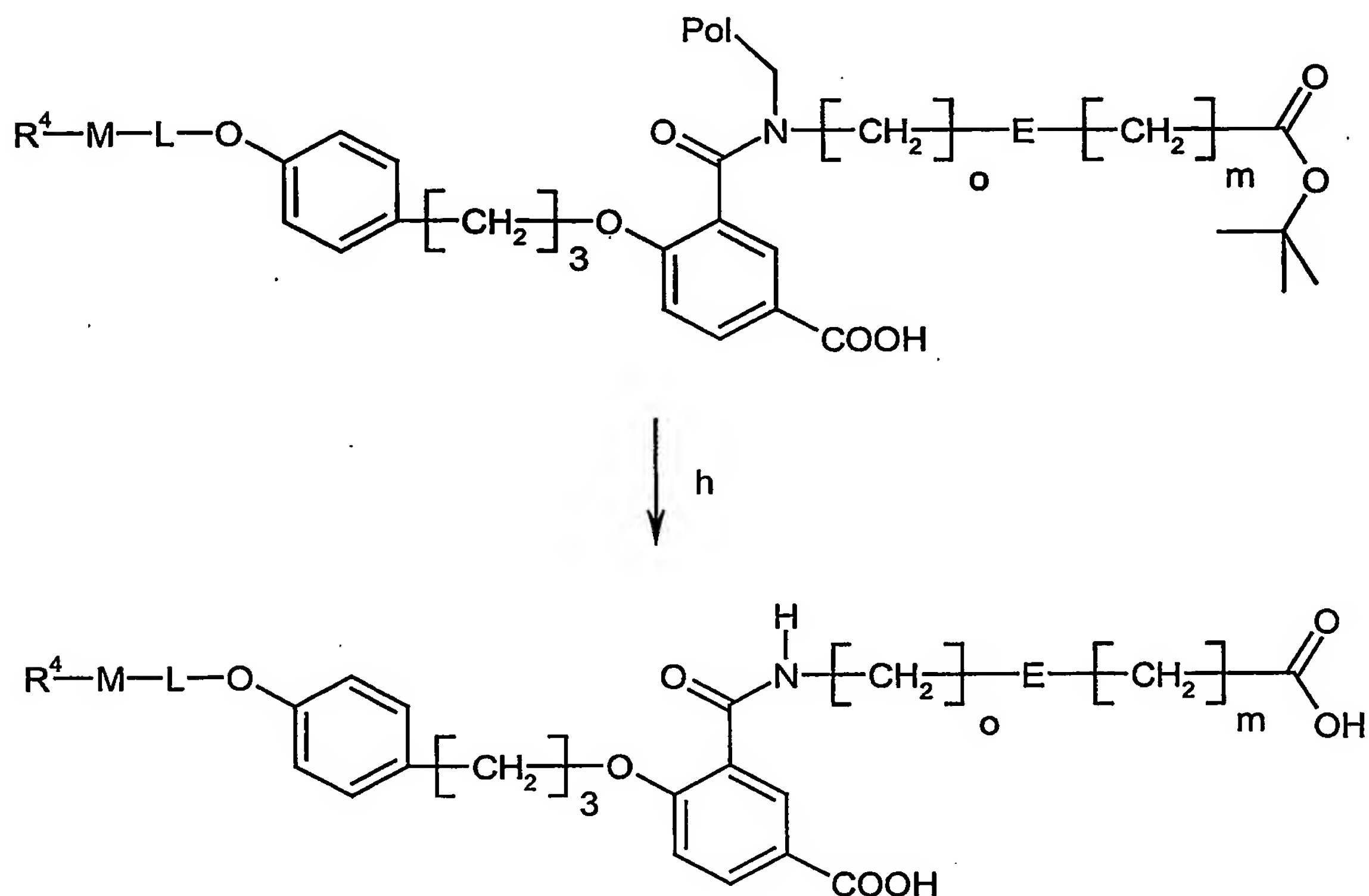
- 5 Nach Waschen und Trocknen der Festphase nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren wird diese nun mit Verbindungen der Formel R⁴-M-L-Q³ umgesetzt, wobei Q³ für Chlor, Brom, Jod, Mesylat, Tosylat, oder eine andere, dem Fachmann bekannte Abgangsgruppe in nucleophilen Substitutionsreaktionen steht. Die Reaktionen werden unter Verwendung einer Base aus der Gruppe von Natriumcarbonat, Natriumhydrid, Kaliumcarbonat und Caesiumcarbonat in polaren aprotischen Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, gegebenenfalls unter Zugabe von 18-Krone-6 oder Tetrabutylamoniumiodid, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels für 1-24 Stunden durchgeführt (Reaktion f). Nach
- 10

- Waschen und Trocknen der Festphase nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren wird an dieser nun der Methylester mit Basen wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Caesiumcarbonat, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in Gemischen aus polaren Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder N-Methylpyrrolidon mit Wasser oder Methanol bei Temperaturen zwischen 0°C und 60°C verseift (Reaktion g).



- 10 Nach gründlichem Waschen der Festphase mit gängigen Lösungsmitteln wie Methanol, Dichlormethan, Wasser, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Toluol wird diese getrocknet. Anschließend wird das Produkt mit einem Gemisch aus 20-70 % Trifluoressigsäure in Dichlormethan von der Festphase abgespalten, wobei gleichzeitig die *t*-Butyl-

schutzgruppe entfernt wird (Reaktion h). Nach Filtration zur Abtrennung der Festphase und Einengen im Vakuum bei Temperaturen zwischen 0°C und 100°C liegen die Produkte in Reinheiten zwischen 75 % und 100 % vor.



5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

10

Die pharmazeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) lässt sich durch ihre Wirkung als Antagonisten des Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptors 2 erklären.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen

eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.

5 Die Verbindungen der Formel (I) sind geeignet für die Prophylaxe und/oder Behandlung von verschiedenen Erkrankungen, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen. Beispielsweise seien genannt: atriale und ventrikuläre Arrhythmien, Myokardinfarkt, Arteriosklerose, Herzinsuffizienz, stabile und instabile Angina pectoris, myokardiale Ischämie, transitorische und ischämische Attacken, Hirnschlag, koronare Herzerkrankung, periphere und kardiale Gefässerkrankungen, periphere
10 Durchblutungsstörungen, zur Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA) und transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), pulmonale Hypertonie, Koronarspasmen, Thrombosen, thromboembolische Erkrankungen, Bypass-Operationen, Ödembildung, Schock, Bluthochdruck, akutes Nierenversagen, entzündliche
15 Erkrankungen, asthmatische Erkrankungen, Schmerzzustände, Prostatahypertrophie, entzündliche Hauterkrankungen, Plazentainsuffizienz, Plazentationsstörungen, Inkontinenz, Blasenentzündung, Erkrankungen der Nebenniere wie zum Beispiel Phäochromozytom und Nebennierenapoplexie, Erkrankungen des Darms wie zum Beispiel Morbus Crohn.

20

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

25

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Verbindungen der Formel (I).

30

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder

mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

5 Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch, als Stents oder als Implantat.

10 Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

15 Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzügen versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

20 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

25 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augen-präparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder
30 Implantate.

Bevorzugt ist die parenterale, insbesondere die intravenöse Applikation, z.B. als iv Bolus Injektion (d.h. als Einzelgabe, z.B. per Spritze), Kurzzeitinfusion (d.h. Infusion über einen Zeitraum von bis zu einer Stunde) oder Langzeitinfusion (d.h. Infusion über einen Zeitraum von mehr als einer Stunde). Das applizierte Volumen kann dabei in Abhängigkeit von den speziellen Bedingungen zwischen 0,5 bis 30, insbesondere 1 bis 20 ml bei der iv Bolus Injektion, zwischen 25 bis 500, insbesondere 50 bis 250 ml bei der Kurzzeitinfusion und zwischen 50 bis 1000, insbesondere 100 bis 500 ml bei der Langzeitinfusion betragen. Hierzu kann es vorteilhaft sein, den Wirkstoff in fester Form bereitzustellen (z.B. als Lyophilisat oder als Salz) und erst unmittelbar vor der Applikation im Lösungsmedium zu lösen.

Hierbei (müssen die Applikationsformen steril und pyrogenfrei sein. Sie können auf wässrigen oder Mischungen aus wässrigen und organischen Lösungsmitteln basieren. Dazu zählen z.B. wässrige Lösungen, Mischungen aus wässrigen und organischen Lösungsmitteln (insbesondere Ethanol, Polyethylenglykol (PEG) 300 oder 400), wässrige Lösungen enthaltend Cyclodextrine oder wässrige Lösungen enthaltend Emulgatoren (grenzflächenaktive Lösungsvermittler, z.B. Lecithin oder Pluronic F 68, Solutol HS15, Cremophor). Bevorzugt sind hierbei wässrige Lösungen.

Für die parenterale Applikation eignen sich weitgehend isotone und euhydrische Formulierungen, z.B. solche mit einem pH-Wert zwischen 3 und 11, besonders 6 und 8, insbesondere um 7,4.

Die Verpackung der Injektionslösungen erfolgt in geeigneten Behältnissen aus Glas oder Kunststoff, z.B. in Durchstichflaschen (Vials). Aus diesen kann die Lösung direkt entnommen und appliziert werden. Im Falle eines Lyophilisats wird sie in dem Vial aufgelöst durch Zuspitzen eines geeigneten Lösungsmittels und dann entnommen. Die Verpackung der Infusionslösungen erfolgt in geeigneten Behältnissen aus Glas oder Kunststoff, z.B. in Flaschen oder kollabierenden Kunststoffbeuteln.

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole),
5 Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

10 Im Allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den erfindungsgemäßen Wirkstoff in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 700, vorzugsweise 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den erfindungsgemäßen Wirkstoff vor-
15 zugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 80, insbesondere 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen
20 Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.
25

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprocente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen
30 beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Abkürzungen:**

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
H	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium-Diisopropylamid
MPLC	Mitteldruck-, Mittelleistungsflüssigchromatographie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
proz.	prozentig
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R_f	Retentionsindex (bei DC)
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

HPLC- und LCMS-Methoden:

Methode 1 (HPLC)

5 Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent: A = 5ml HClO₄/l Wasser, B = Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B; Fluß: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; Detektion: UV 210 nm.

10 **Methode 2 (HPLC)**

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent: A = 5ml HClO₄/l Wasser, B = Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 9 min 90%B; Fluß: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C, Detektion: UV 210 nm.

15

Methode 3 (LCMS)

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0min 5%B → 2.0min 40%B → 4.5min 90%B → 5.5min 90%B; Ofen: 45 °C; Fluss: 0.0min 0.75ml/min → 4.5min 0.75ml/min → 5.5min 1.25ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

20

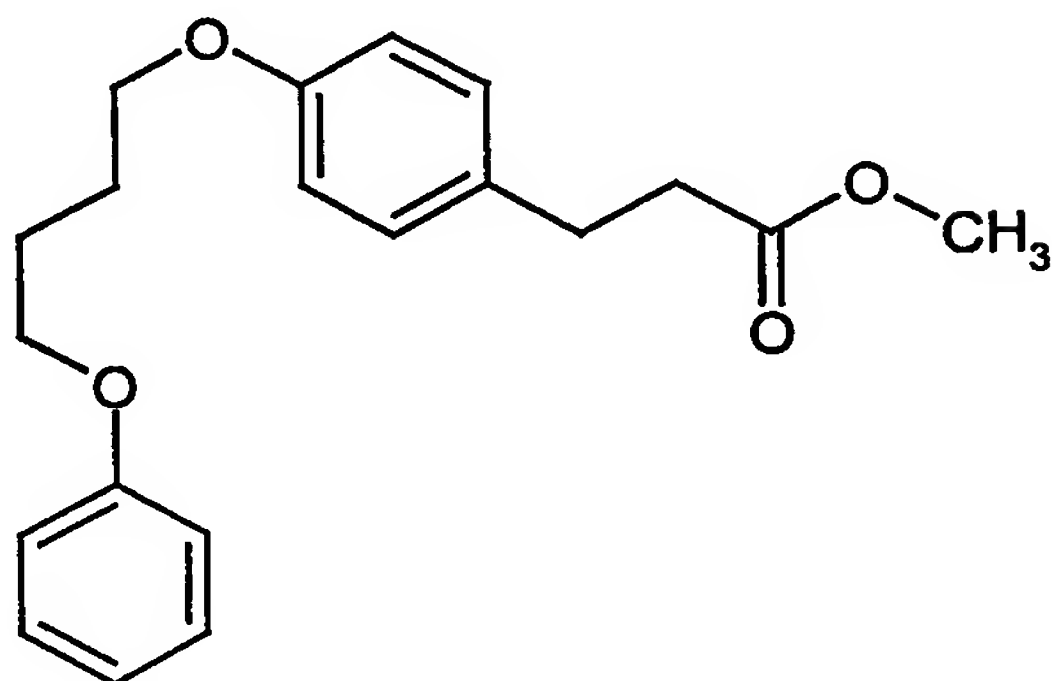
Methode 4 (HPLC)

25 Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eleuent: A = 5ml HClO₄/l Wasser, B = Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 15 min 90%B; Fluß: 0.75ml/min, Temp.:30°C, Detektion: UV 210 nm.

AusgangsverbindungenBeispiel I

3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]propansäure-methylester

5



10

Eine Lösung von 10.0 g 3-(4-Hydroxyphenyl)propansäure-methylester und 12.7 g 4-Phenoxy-1-butylbromid in 100 ml Acetonitril wird mit 11.5 g Kaliumcarbonat versetzt und 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat und Wasser aufgenommen. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Einrotieren wird das Rohprodukt durch Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 19:1 gereinigt. Es werden 12.6 g Produkt erhalten.

15

DC: R_F -Wert: 0.36 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

HPLC (Methode 1): R_t : 5.41 min.

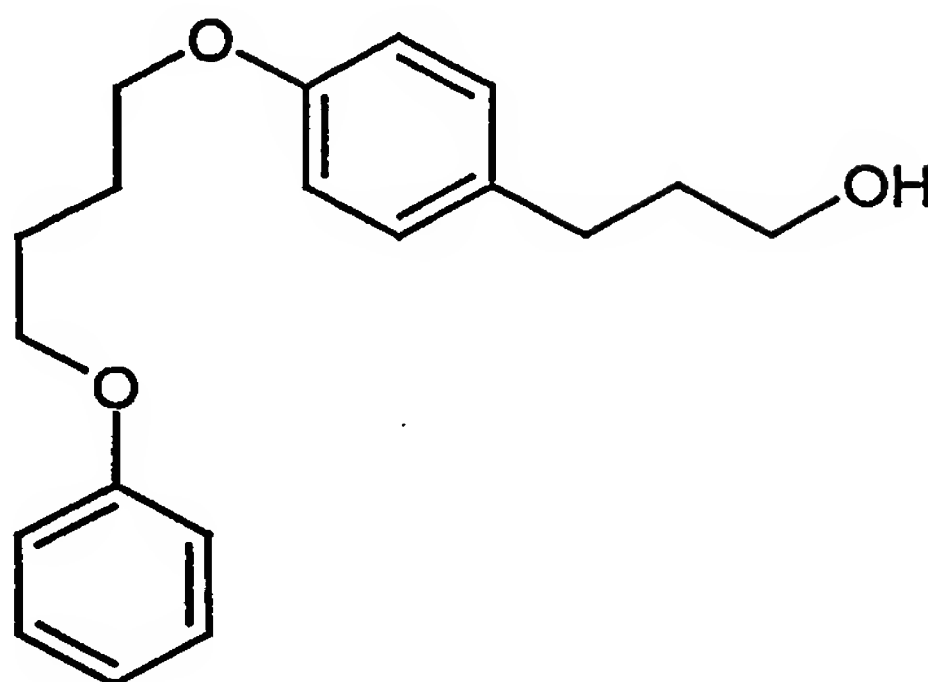
20

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7.32-7.23 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.96-6.82 (m, 5H), 3.98 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.77 (t, 3H), 2.57 (t, 2H), 1.85 (m, 4H).

MS (ESI $^+$): m/z = 329 ($M+H^+$), 351 ($M+Na^+$).

Beispiel II

3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]-1-propanol



5

10

15

20.1 ml einer 1-molaren Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran wird vorgelegt. Unter Rühren wird eine Lösung von 12.0 g 3-[4-(4-Phenoxybutoxy)-phenyl]propansäure-methylester in 40 ml THF so zugetropft, dass das Gemisch gerade anfängt zu siedern. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt. Zu der Suspension wird vorsichtig 1 ml Methanol zugegeben, um überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid zu hydrolysieren. Anschliessend wird der Ansatz auf 1-molare Salzsäure gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einrotieren werden 10.9 g Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t : 4.94 min.

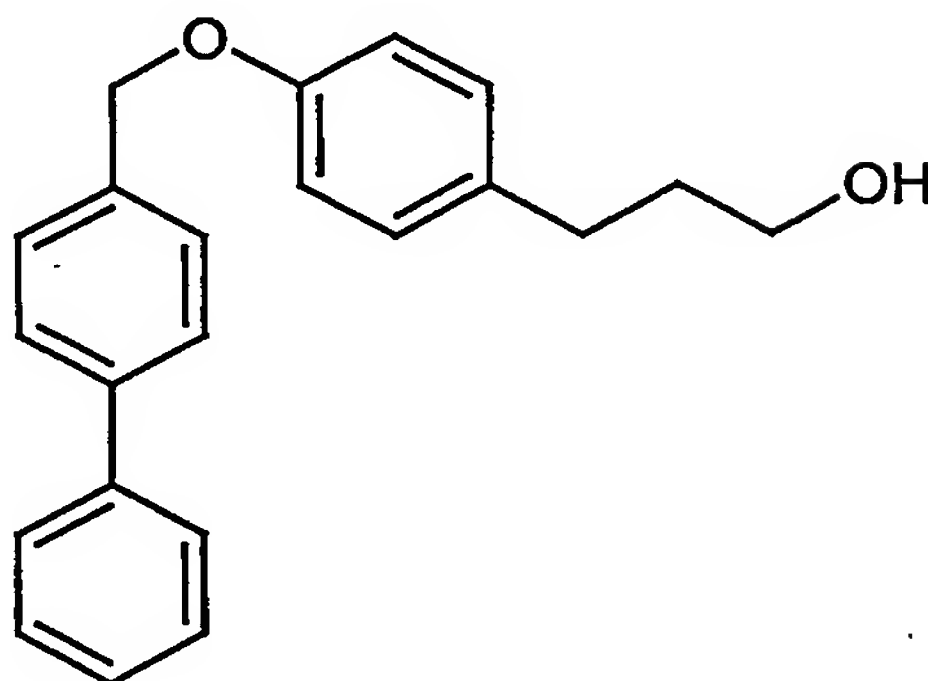
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.30-7.24 (m, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.95-6.88 (m, 3H), 6.83 (d, 2H), 4.39 (t, 1H), 4.01 (m, 4H), 3.38 (quart, 2H), 2.53 (t, 2H), 1.83 (m, 4H), 1.67 (m, 2H).

20

MS (ESI $^+$): m/z = 301 ($\text{M}+\text{H}^+$), 323 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Beispiel III

3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-1-propanol



5

10

12.8 g (41.4 mmol) 4-Phenylbenzylbromid, 6.94 g (45.6 mmol) 4-Hydroxyphenylpropanol und 6.87 g (49.7 mmol) Kaliumcarbonat werden in 50 ml Butyronitril 6 Stunden bei 120 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird von den anorganischen Salzen abgesaugt und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Laufmittelgradient Cyclohexan --> Cyclohexan/Ethylacetat 60:40) chromatographisch gereinigt. Man erhält 4.90 g (37 % d. Th.) Produkt.

Fp.: 128 °C.

HPLC (Methode 1): R_t : 5.12 min.

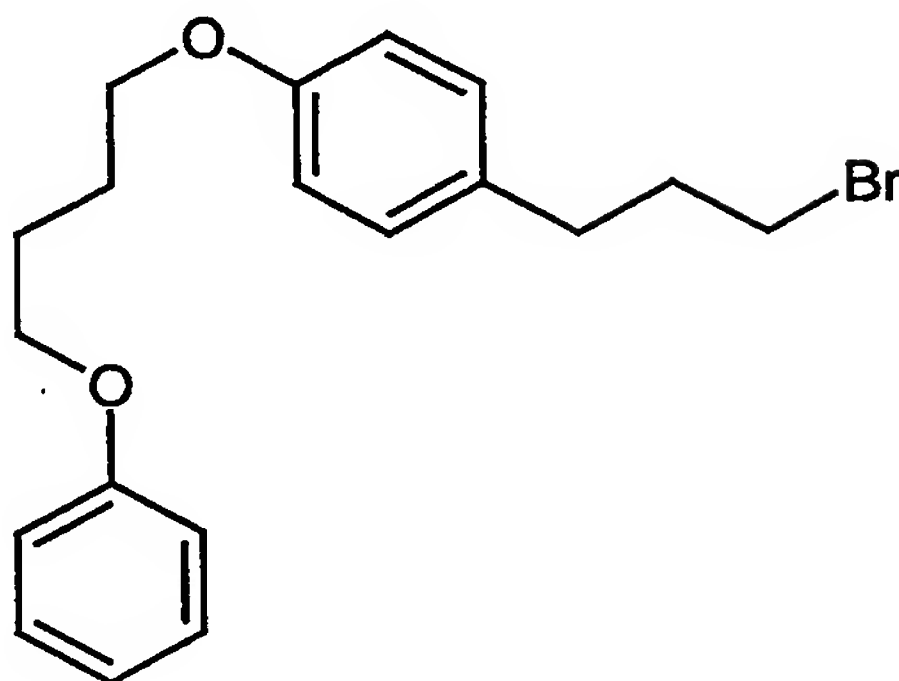
15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7.70-7.64 (m, 4H), 7.55-7.42 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.39 (t, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.67 (quint, 2H).

MS (DCI): $m/z = 336$ ($M + \text{NH}_4^+$).

Beispiel IV

1-(3-Brompropyl)-4-(4-phenoxybutoxy)benzol



5

10

10.0 g 3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]-1-propanol werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 10.5 g festem Triphenylphosphin versetzt. Zu der Lösung gibt man 13.2 g festes Tetrabrommethan. Nach etwa 5 Minuten beginnt das Gemisch trübe zu werden. Nach einer Stunde ist die Reaktion beendet. Es wird vom Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Saugfiltration an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 15:1 als Laufmittel gereinigt. Es werden 8.5 g Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t : 6.01 min.

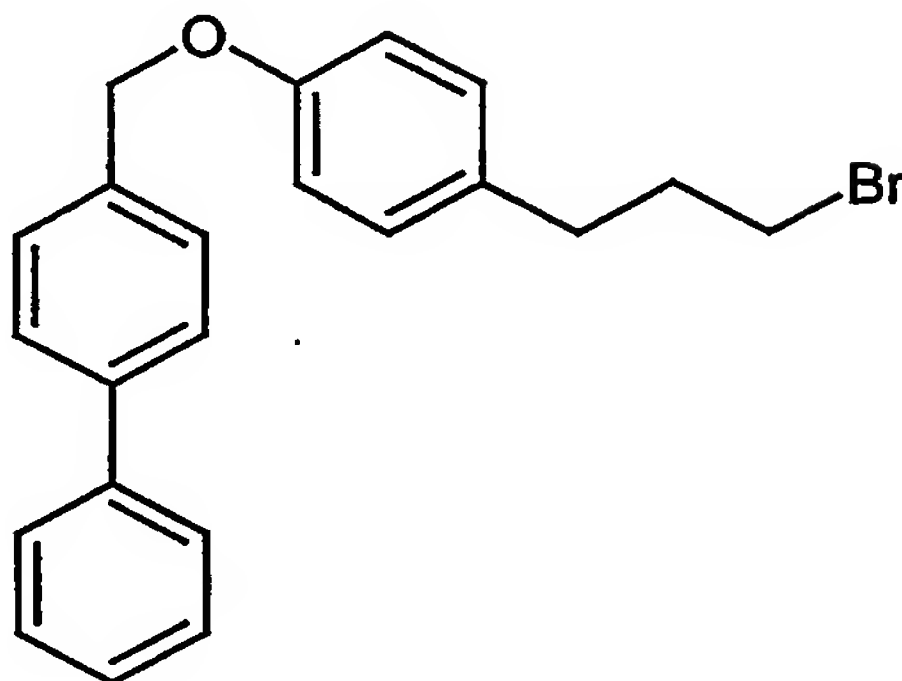
15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.29-7.24 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.94-6.89 (m, 3H), 6.86 (d, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.48 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.84 (m, 4H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 380/382$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel V

4-{{4-(3-Brompropyl)phenoxy}methyl}-1,1'-biphenyl



Analog zu dem unter Beispiel IV beschriebenen Verfahren wird 4-{{4-(3-Brompropyl)phenoxy}methyl}-1,1'-biphenyl durch Bromierung von 3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-1-propanol erhalten.

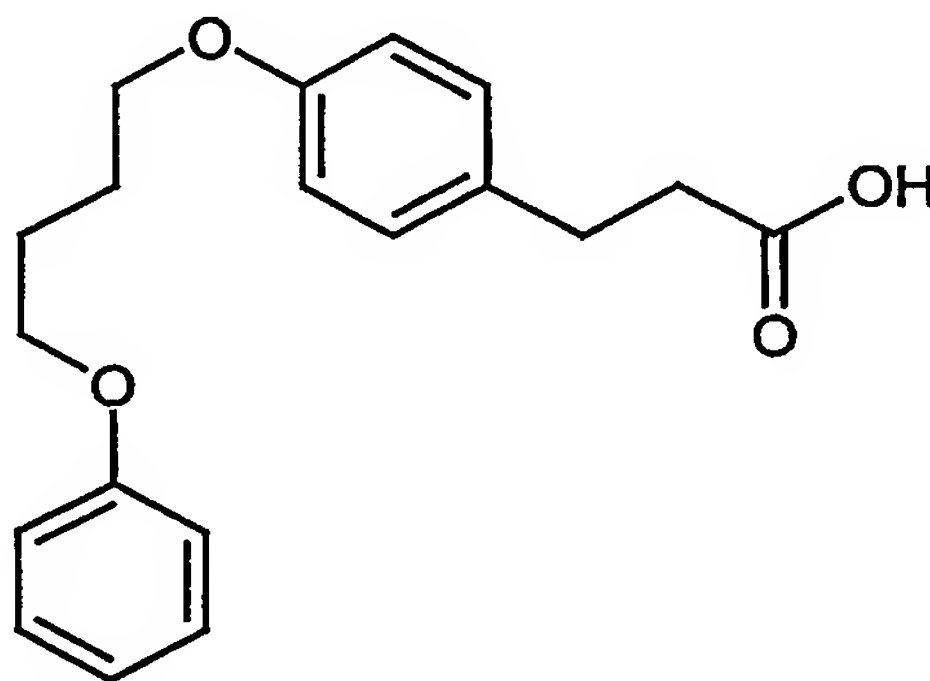
HPLC (Methode 1): R_t : 6.10 min

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.70-7.64 (m, 4H), 7.55-7.43 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.05 (quint, 2H).

MS (DCI): $m/z = 400$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Beispiel VI

3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]propansäure



5 Eine Lösung von 10 g 3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]propansäure-methylester in 100 ml Tetrahydrofuran wird mit je 100 ml Methanol und 100 ml 2-molarer Natronlauge versetzt. Es wird zwei Stunden lang auf 60°C erwärmt. Dann wird mit 2-molarer Salzsäure angesäuert und der Grossteil der organischen Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es fällt ein Niederschlag aus, der bei Raumtemperatur abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Es werden 7.7 g Produkt erhalten.

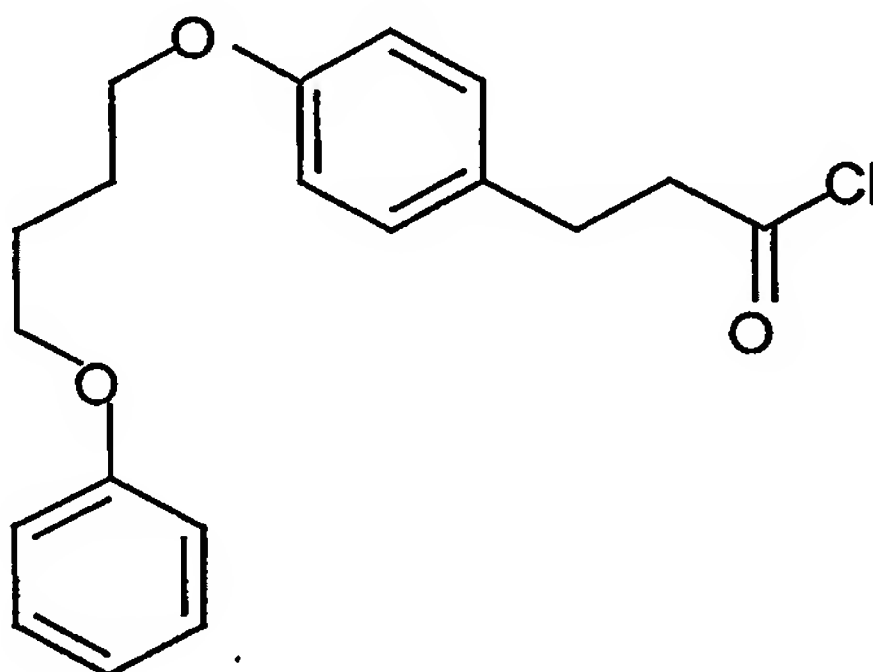
HPLC (Methode 1): R_t : 4.77 min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12.10 (s, breit, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.95-6.81 (m, 5H), 4.00 (m, 4H), 2.73 (t, 2H), 2.48 (t, 2H), 1.85 (m, 4H).

10 MS (DCI, NH_3): $m/z = 332.2$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Beispiel VII

3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]propansäurechlorid

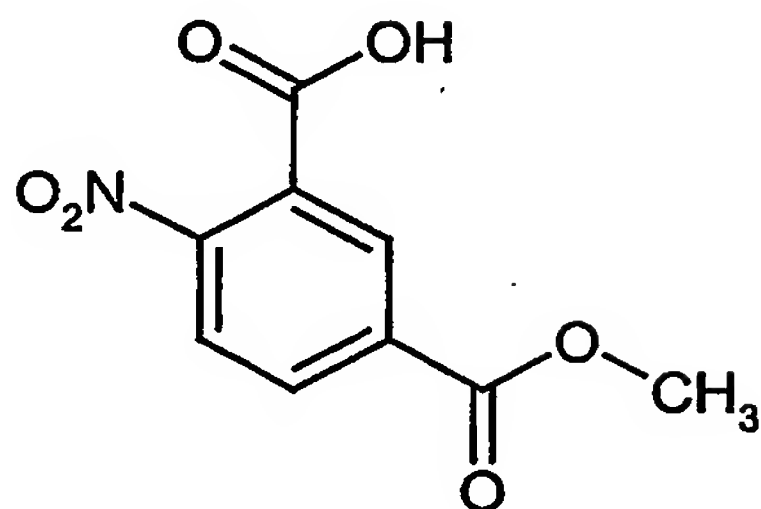


15 Eine Suspension von 250 mg 3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]propansäure in 10 ml Chloroform wird auf ca. 40°C erwärmt. Dabei bildet sich eine Lösung. Es wird mit 1.4 ml Oxalylchlorid versetzt (Gasentwicklung). Das Gemisch wird zum Rückfluss erhitzt. Nach zwei Stunden wird der Ansatz zur Trockene einrotiert und das Produkt am Hochvakuum getrocknet. Es werden 264 mg Produkt erhalten.

20 MS (DCI, NH_3): $m/z = 350/352$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Beispiel VIII

5-(Methoxycarbonyl)-2-nitrobenzoesäure



5

10

15

Eine Lösung von 2.0 g 3-Formyl-4-nitrobenzoesäure-methylester [M.G. Vetelino et al., *Tetrahedron Lett.* 35, 219-222 (1994).] in 20 ml Acetonitril wird bei 10°C mit einer Lösung von 320 mg Natriumdihydrogenphosphat in 10 ml Wasser und 1 ml Wasserstoffperoxid (35%ig) versetzt. Dann läßt man eine Lösung von 1.5 g Natriumchlorit in 10 ml Wasser im Verlauf von 15 Minuten zutropfen. Anschliessend wird das Gemisch noch weitere 2 Stunden bei 10°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zusatz von 400 mg Natriumsulfit beendet. Es wird mit 2-molarer Salzsäure verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einrotieren werden 225 mg Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t : 3.68 min.

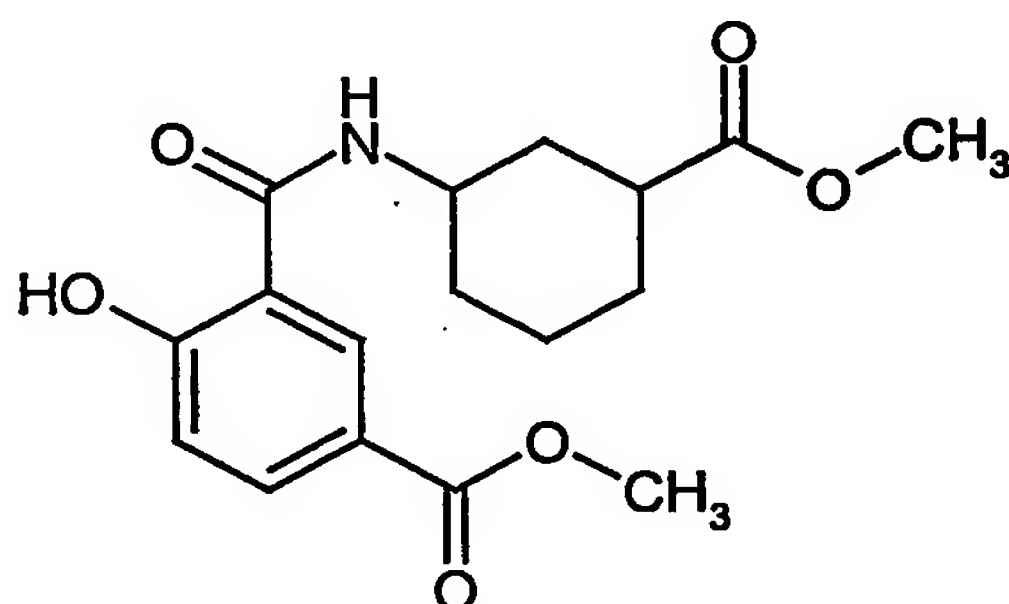
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 14.22 (s breit, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 3.92 (s, 3H).

MS (DCI, NH_3): m/z = 243 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 260 ($\text{M}+\text{N}_2\text{H}_7^+$).

20

Beispiel IX

4-Hydroxy-3-({[3(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester



10 g 3-Aminocyclohexan-1-carbonsäure-Hydrochlorid werden zusammen mit 15.5 ml Trimethylsilylchlorid in 55 ml Methanol bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Durch anschliessendes Entfernen des Lösemittels und aller weiteren flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer werden 8 g 3-Aminocyclohexan-1-carbonsäuremethylester-Hydrochlorid erhalten. Eine Lösung von 7.37 g 2-Hydroxy-5-carbomethoxybenzoesäure [CAS-Nr. 79128-78-2] in 1000 ml Dichlormethan wird nacheinander mit 8.0 g 3-Aminocyclohexan-1-carbonsäuremethylester-Hydrochlorid, 14.4 g N-[(3-Dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 5.1 g 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBt) und 11 ml Triethylamin versetzt. Nach 15 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 250 ml Wasser versetzt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Dichlormethan- und Ethylacetat-Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen wird ein Öl erhalten, das zunächst mittels Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 4:1 als Laufmittel vorge-reinigt wird. Das so erhaltene Produkt enthält ein Gemisch aller vier möglichen Stereoisomere: cis-Racemat und trans-Racemat. Die Abtrennung des Grossteils eines der beiden Racemate gelingt durch Kristallisation aus Cyclohexan, dem etwa 5 % Ethylacetat beigemischt sind. Dabei werden 4.18 g Produkt erhalten (Racemat A). Das nach Einrotieren der Mutterlauge verbleibende Produkt wird mittels präparativer

HPLC an achiraler RP-Säule getrennt. Dabei werden weitere 0.2 g des Materials der Fraktion 1 erhalten und mit dieser vereinigt. Darüber hinaus werden 1.55 g des anderen Racemats gewonnen (Racemat B).

Racemat A:

5 HPLC (Methode 1): R_t : 4.50 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 13.34 (s breit, 1H), 8.92 (d breit, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.56-1.15 (m, 4H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 336.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$), 353 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

10 Racemat B:

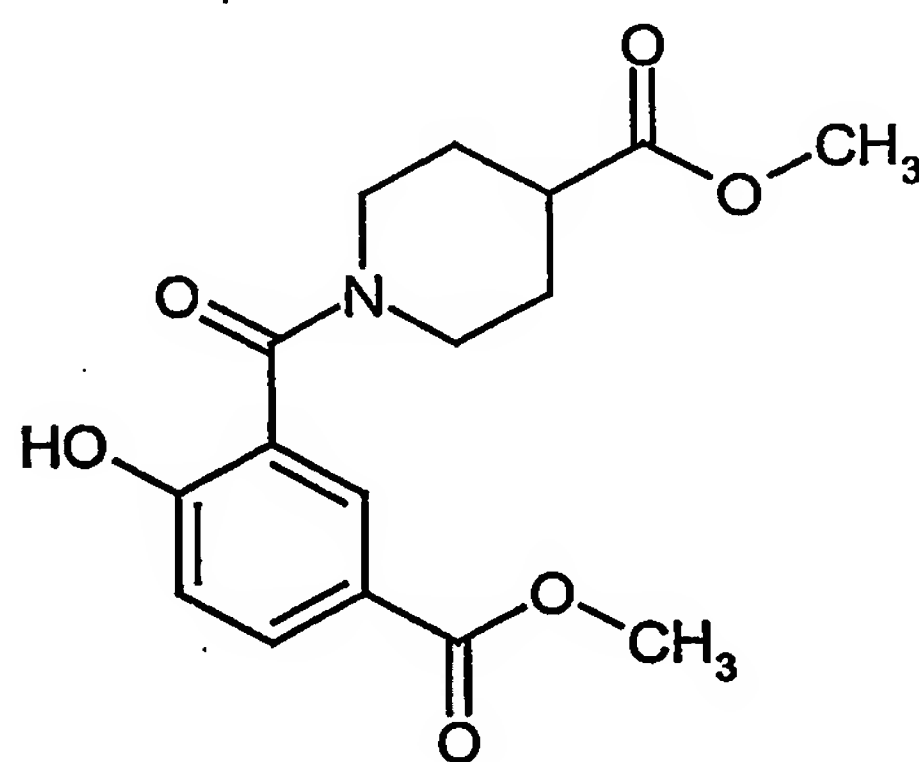
HPLC (Methode 1): R_t : 4.42 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 13.13 (s breit, 1H), 8.76 (d breit, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.83-1.45 (m, 7H).

15 MS (DCI, NH_3): $m/z = 336.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$), 353 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel X

1-[2-Hydroxy-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester



20

Analog zu dem unter Beispiel IX beschriebenen Verfahren wird 1-[2-Hydroxy-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]-4-piperidincarbonyl-methylester aus 2-Hydroxy-5-

carbomethoxybenzoesäure [CAS-Nr. 79128-78-2] und Piperidin-4-carbonsäure-methylester-Hydrochlorid hergestellt.

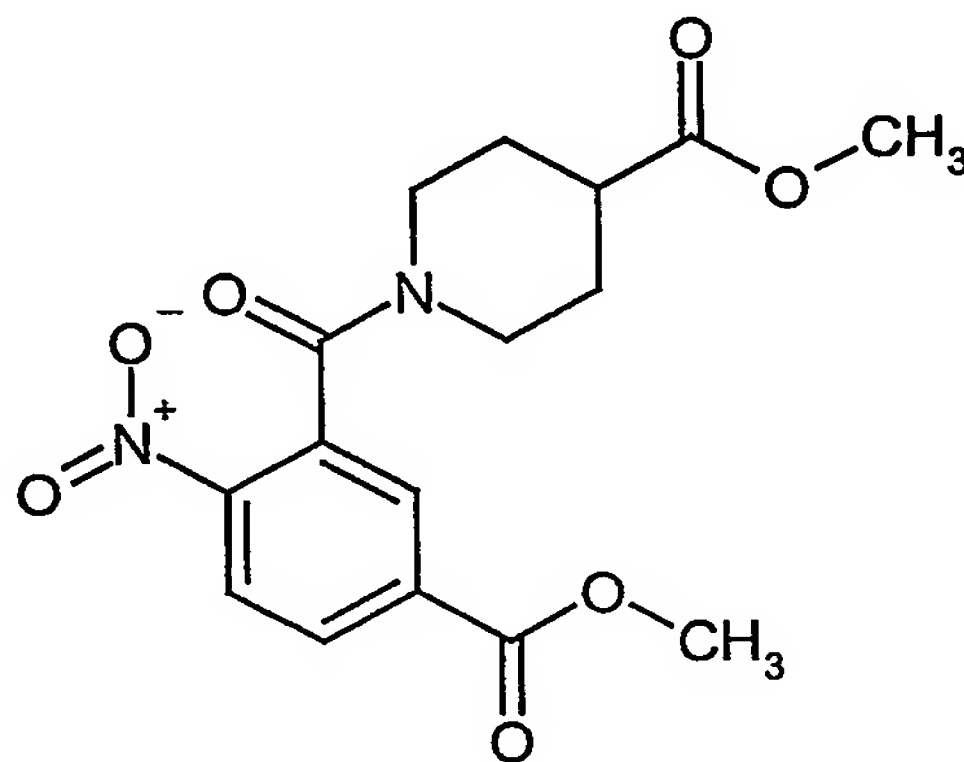
HPLC (Methode 1): R_t : 3.64 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 10.78 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H),
 5 7.96 (d, 1H), 4.37 (breit, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.36 (breit, 1H), 2.98 (m
 breit, 2H), 2.63 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 322$ ($\text{M}+\text{H}^+$), 339 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel XI

10 1-[5-(Methoxycarbonyl)-2-nitrobenzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester



15 Analog zu dem unter Beispiel IX beschriebenen Verfahren wird 1-[5-(Methoxycarbonyl)-2-nitrobenzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester aus 5-(Methoxycarbonyl)-2-nitrobenzoesäure und Piperidin-4-carbonsäure-methylester-Hydrochlorid hergestellt.

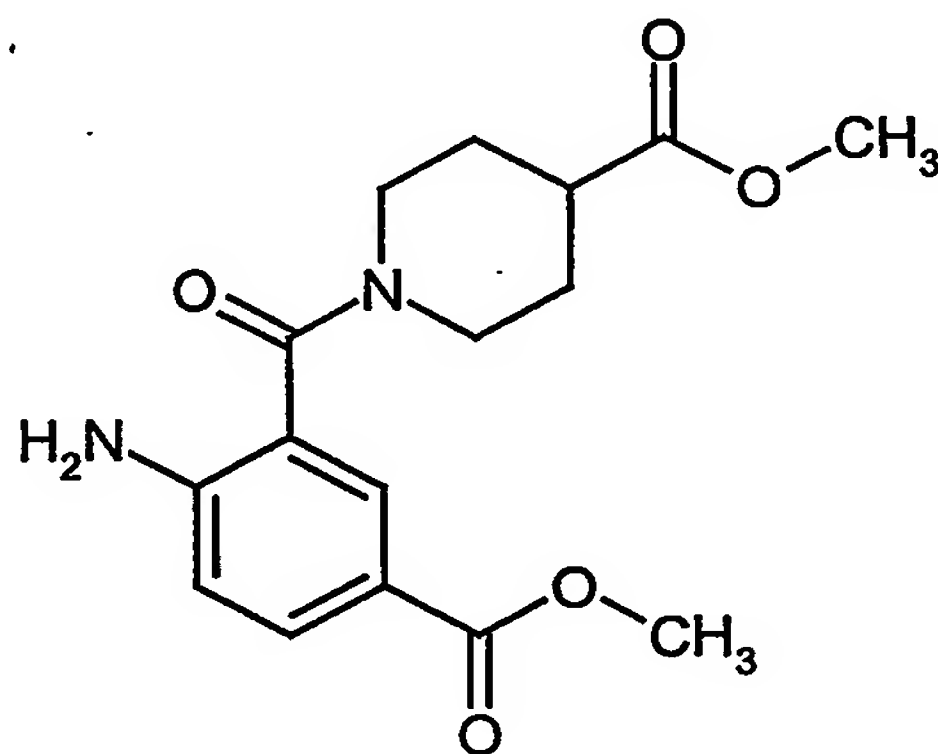
DC: R_f -Wert: 0.21 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

HPLC (Methode 1): R_t : 3.96 min.

20 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.32 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H),
 4.34 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.18-2.94 (m, 2H), 2.77-2.63 (m, 1H), 1.97
 (m, 1H), 1.80-1.48 (m, 4H).

Beispiel XII

1-[2-Amino-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester



5

10

Eine Lösung von 600 mg 1-[5-(Methoxycarbonyl)-2-nitrobenzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester in 200 ml Methanol wird mit einer Spatelspitze Palladium (10 %ig auf Aktivkohle) versetzt und bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 3.5 bar in einer Parr-Apparatur hydriert. Nach drei Stunden wird das Reaktionsgemisch über wenig Kieselgul filtriert und einrotiert. Es werden 474 mg Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t : 3.68 min.

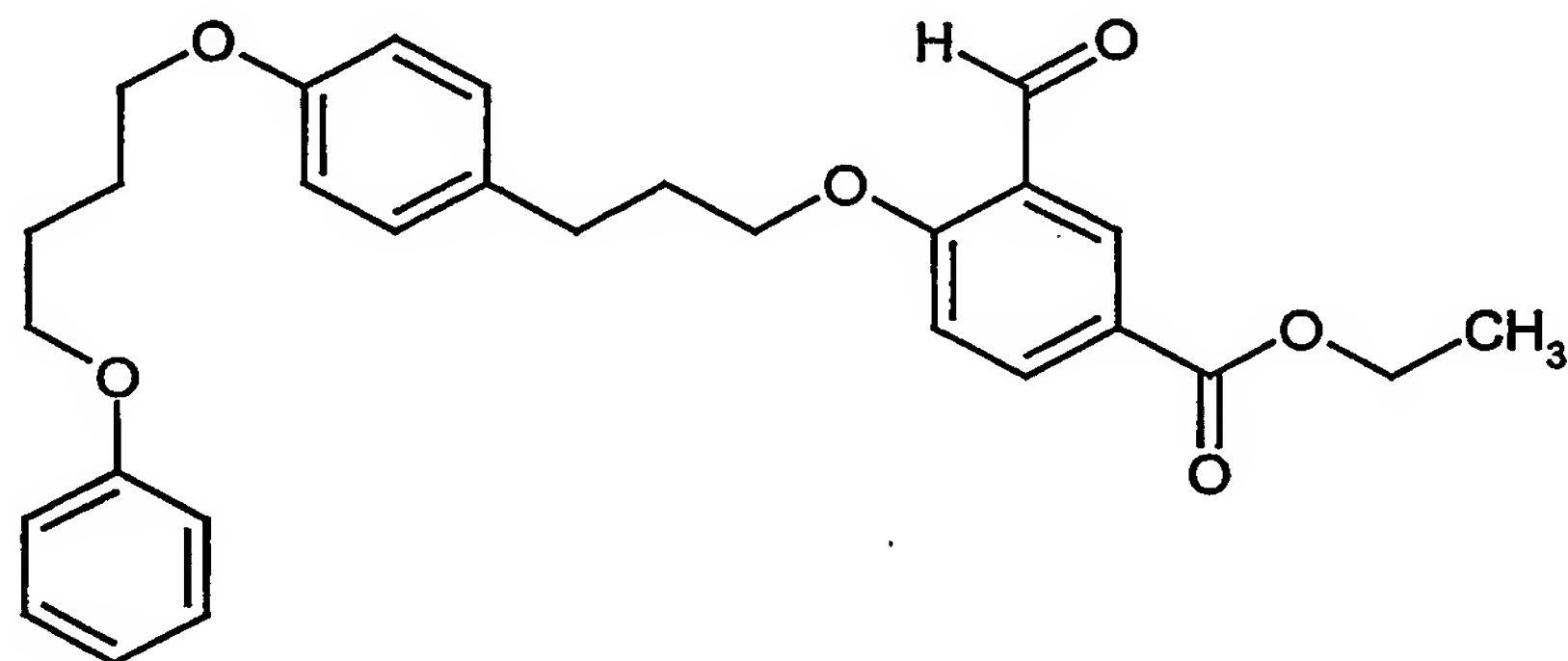
15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.67 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.98 (s breit, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.63-1.48 (m, 3H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 321.2$ ($\text{M}+\text{H}^+$), 338 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel XIII

3-Formyl-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure-ethylester



5

10

1.37 g (3.76 mmol) 1-(3-Brompropyl)-4-(4-phenoxybutoxy)benzol, 0.79 g (3.76 mmol) 3-Formyl-4-hydroxybenzoesäureethylester [CAS-Nr. 82304-99-2] und 0.78 g (5.64 mmol) Kaliumcarbonat werden in 20 ml DMF gelöst und der Ansatz 16 Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend wird eingeeengt, der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan (dreimal 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), eingeeengt und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographisch (Laufmittelgradient Cyclohexan --> Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält 1.45 g Produkt.

15

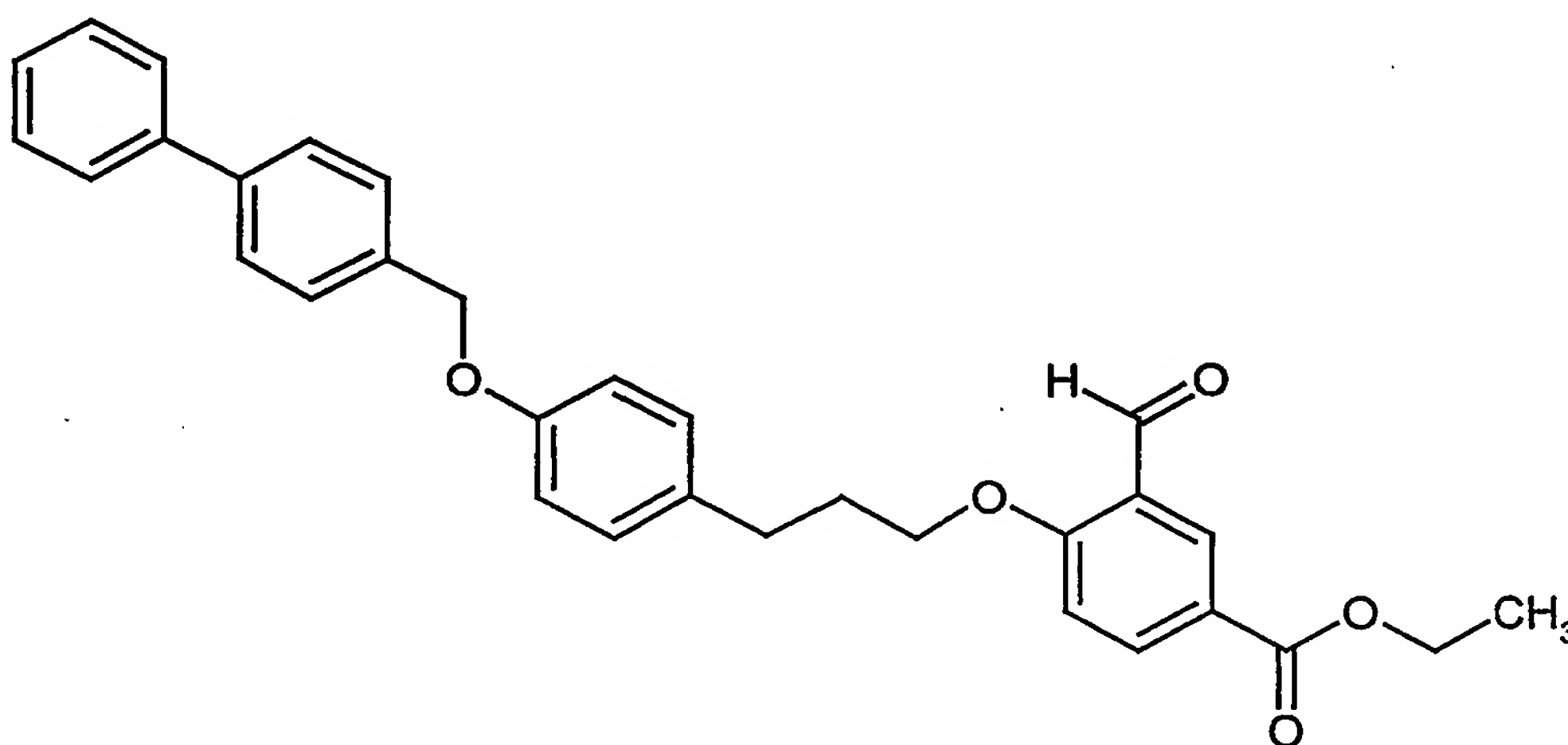
HPLC (Methode 2): R_t : 5.62 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 10.48 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.12-7.06 (d, 2H), 6.98-6.80 (m, 6H), 4.36 (q, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.07-3.96 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 2.17 (quint, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.38 (t, 3H).

MS (ESI⁺): m/z = 477 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel XIV

4-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-formylbenzoesäure-ethylester



5

Die Darstellung erfolgt analog Beispiel XIII aus 1,1'-Biphenyl-4-ylmethyl-4-(3-brompropyl)phenylether und 3-Formyl-4-hydroxybenzoesäureethylester.

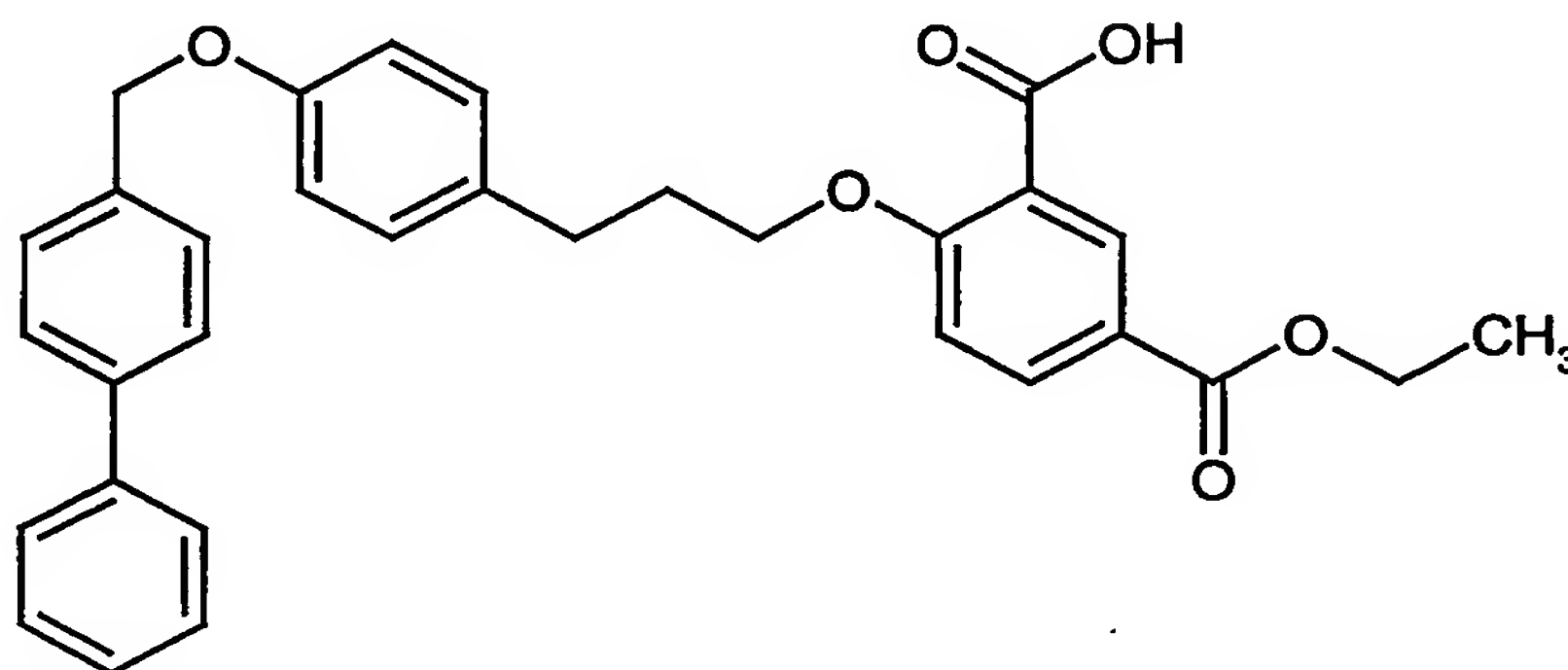
HPLC (Methode 2): R_t : 6.04 min.

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 10.33 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.53-7.34 (m, 5H), 7.16-6.90 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.38 (q, 2H), 4.29 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.24 (quint, 2H), 1.39 (t, 3H).

MS (DCI): $m/z = 512$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel XV

2-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-5-(ethoxycarbonyl)-benzoesäure



5

10

15

20

3.10 g (6.28 mmol) 4-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-formylbenzoesäureethylester werden in 50 ml THF vorgelegt. Bei ca. 0°C (Innentemperatur) werden gleichzeitig Lösungen von 2.13 g (18.8 mmol) Natriumchlorit in 2.5 ml Wasser und 1.83 g (18.8 mmol) Amidoschwefelsäure in 9 ml Wasser zugetropft. Anschließend wird 15 Minuten bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 120 ml Wasser gegeben und mit Ethylacetat (viermal 60 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen (zweimal 50 ml). In der organischen Phase ist ein feinverteilter Niederschlag zu erkennen. Man gibt 300 ml Dichlormethan zu, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Das erhaltene Produkt (2.96 g) wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

HPLC (Methode 2): R_t : 6.13 min.

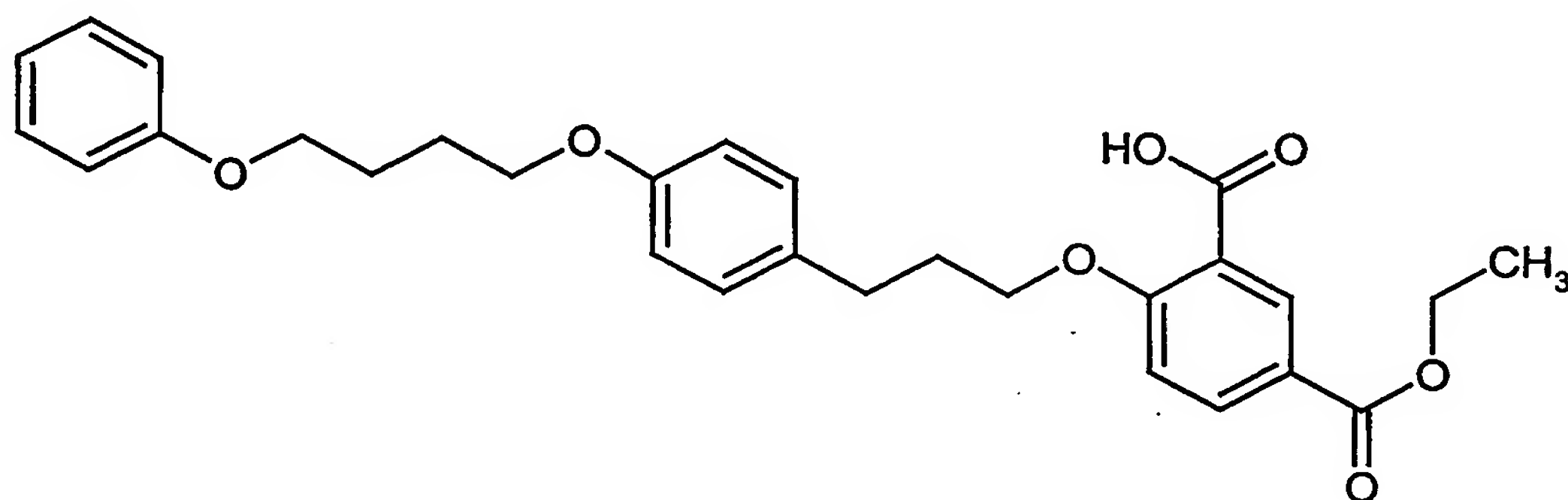
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.86 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.64-7.55 (m, 4H), 7.53-7.33 (m, 5H), 7.15-6.92 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.38 (q, 2H), 4.29 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.24 (quint., 2H), 1.39 (t, 3H).

LC-MS (Methode 3): R_t : 4.99 min.

MS (ESI+): $m/z = 511$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel XVI

5-(Ethoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure



5

Die Darstellung erfolgt analog Beispiel XV aus 3-Formyl-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäureethylester.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 10.46 (s, breit, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.32-7.21 (m, 3H), 7.12-6.80 (m, 7H), 4.38 (q, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.08-3.97 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 2.24 (quint, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.39 (t, 3H).

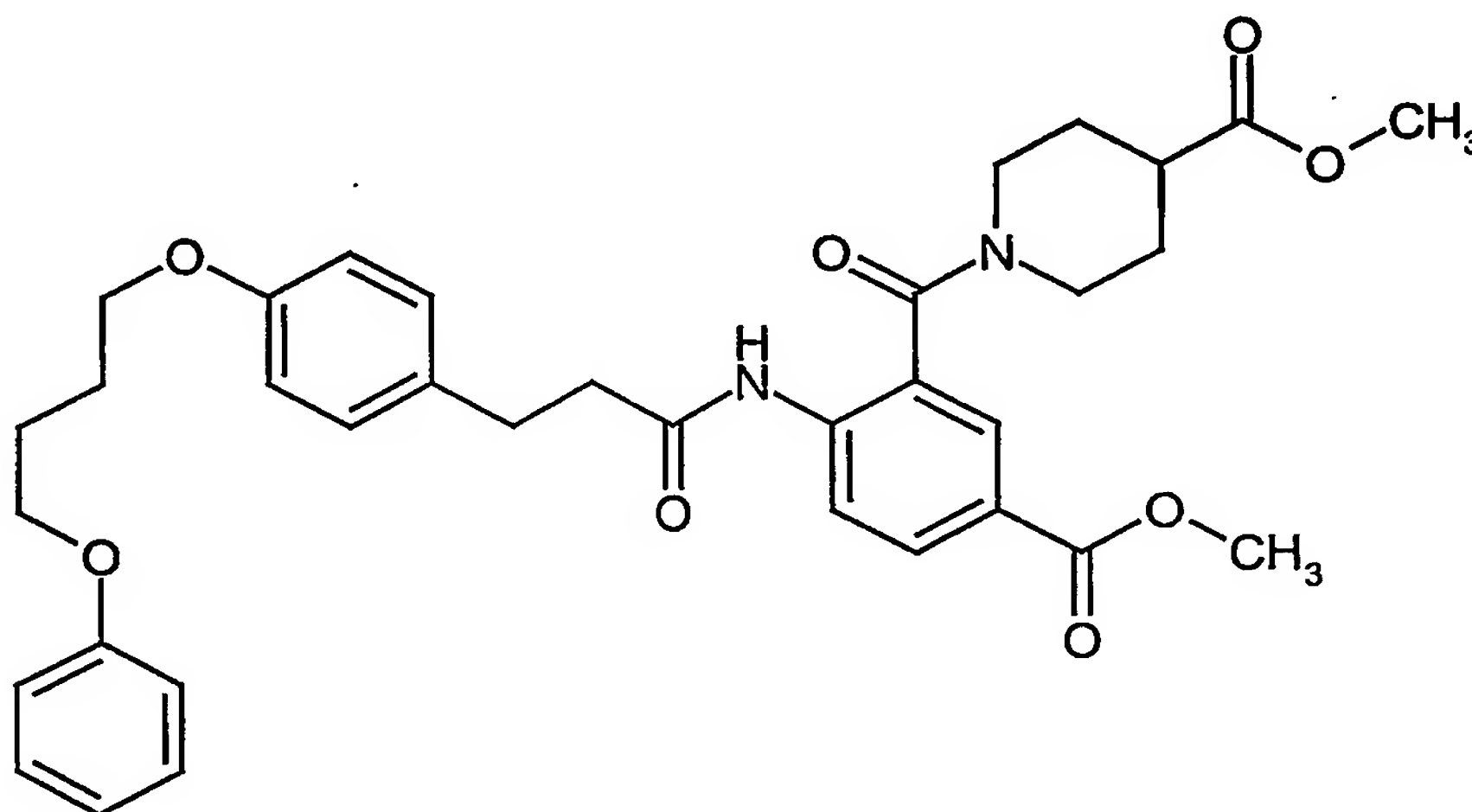
10

LC-MS (Methode 3): R_t: 4.20 min.

MS (ESI⁺): m/z = 493 (M+H⁺).

Herstellungsbeispiele:**Beispiel 1**

- 5 1-[5-(Methoxycarbonyl)-2-({3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propanoyl} amino)-benzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester



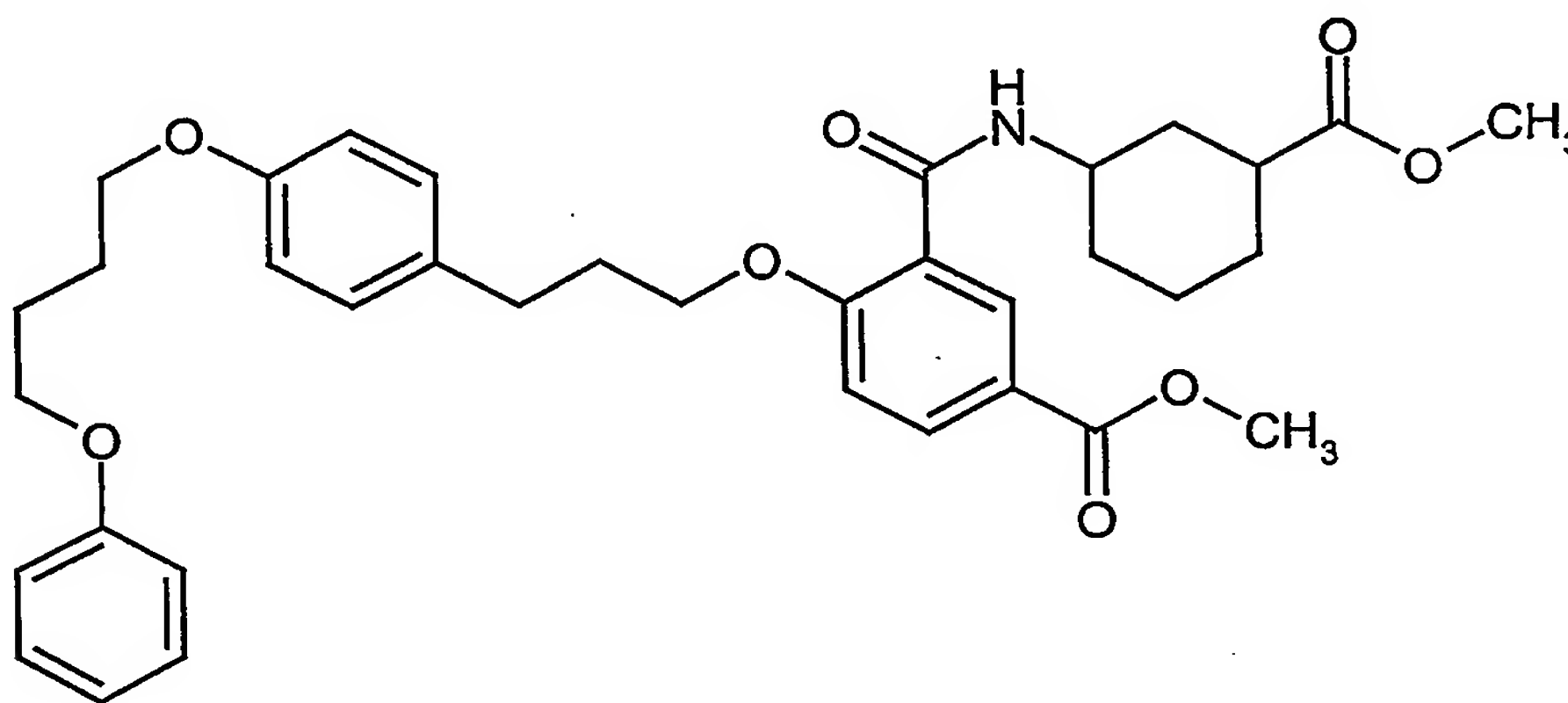
- 10 Eine Lösung von 450 mg 1-[2-Amino-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]-4-piperidin-carbonsäure-methylester in 7.5 ml Dichlormethan wird mit 2 ml Pyridin und einer
- 15 Lösung von 470 mg 3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]propansäurechlorid in 7.5 ml Dichlormethan versetzt. Man lässt das Reaktionsgemisch 15 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschliessend wird mit 2-molarer Salzsäure sauer gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird mit gesättigter Kochsalz-
- 20 Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einrotieren wird ein Rohprodukt erhalten, das durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt wird. Es werden 617 mg Produkt erhalten.
- DC: R_f -Wert: 0.55 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:9).
HPLC (Methode 1): R_t : 5.08 min.
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9.76 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.93-6.89 (m, 3H), 6.84 (d, 2H), 4.32 (m 1H),

4.00 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.92-2.77 (m, 4H), 2.64-2.56 (m, 3H), 1.93-1.42 (m, 9H).

MS (ESI⁺): $m/z = 617$ ($M+H^+$).

5 Beispiel 2

3-([3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino)carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)-phenyl]propoxy}benzoesäure-methylester (Racemat B)



10

15

20

Eine Lösung von 542 mg 1-(3-Brompropyl)-4-(4-phenoxybutoxy)benzol und 500 mg 4-Hydroxy-3-([3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino)carbonyl)benzoesäure-methylester (Racemat B) in 50 ml Butyronitril wird mit 248 mg Kaliumcarbonat versetzt und 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch mit 5%iger Natriumdihydrogenphosphat-Lösung versetzt, und es wird mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einrotieren wird ein Rohprodukt erhalten, das durch Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 als Laufmittel gereinigt wird. Es werden 672 mg Produkt erhalten.

DC: R_f -Wert: 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

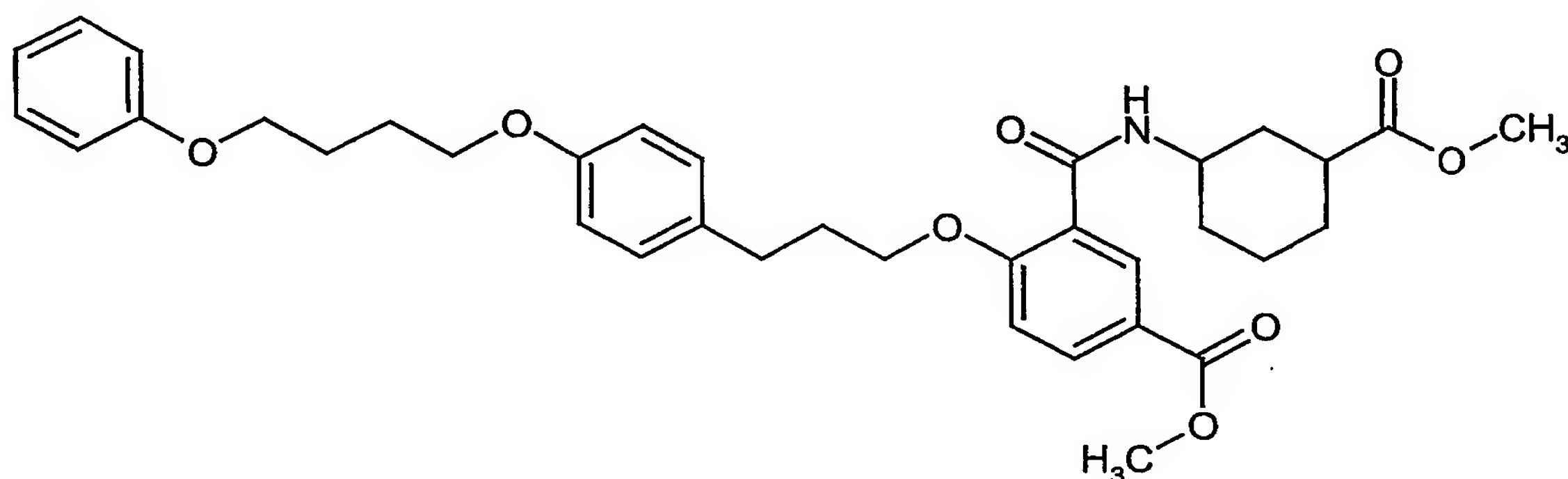
HPLC (Methode 1): R_t : 5.68 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.21 (d, 1H), 8.08 (d breit, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.12 (d, 2H), 6.94-6.88 (m, 3H), 6.84 (d, 2H), 4.17-4.12 (m, 3H), 4.01 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 6H), 1.69-1.49 (m, 6H).

5 MS (ESI $^+$): m/z = 618 ($\text{M}+\text{H}^+$), 640 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Beispiel 3

10 3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)-phenyl]propoxy}benzoesäure-methylester (Racemat A)



15 Analog dem unter Beispiel 2 beschriebenen Verfahren wird 3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}-benzoesäure-methylester (Racemat A) aus 1-(3-Brompropyl)-4-(4-phenoxybutoxy)benzol und 4-Hydroxy-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}-carbonyl)benzoesäure-methylester (Racemat A) hergestellt.

DC: R_f -Wert: 0.38 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

20 HPLC (Methode 1): R_t : 5.67 min.

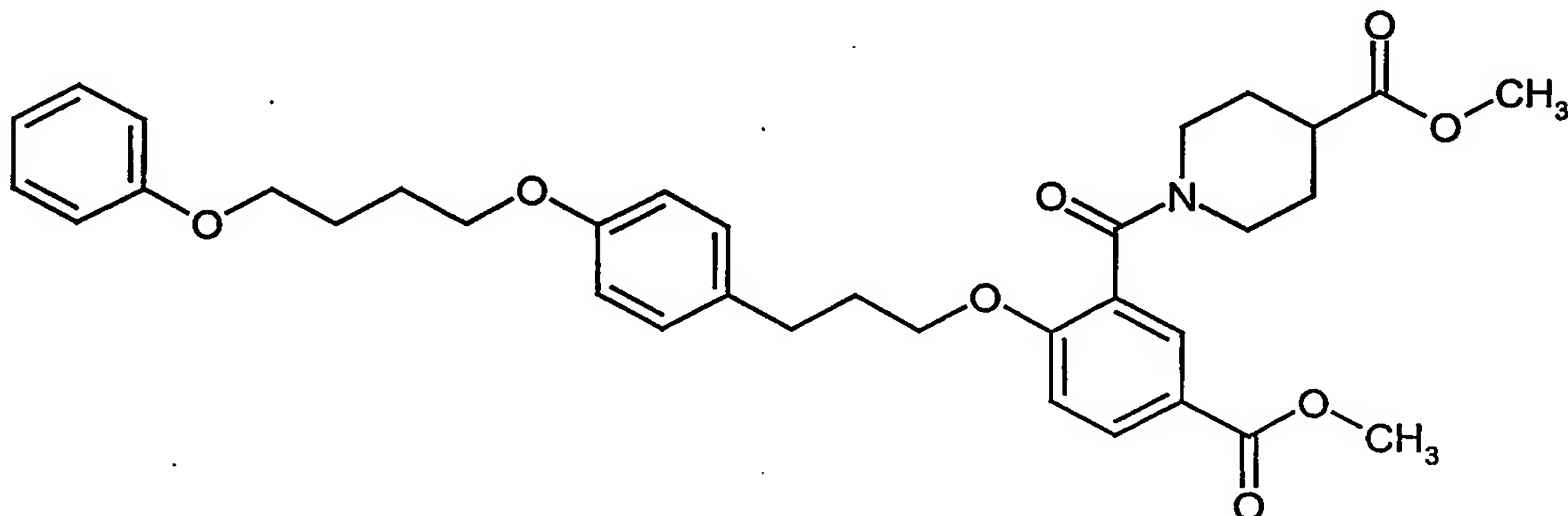
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.20 (d, 1H), 8.07 (d breit, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.30-7.18 (m, 3H), 7.12 (d, 2H), 6.94-6.88 (m, 3H), 6.84 (d, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.01 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.92-1.73 (m, 7H), 1.43-1.12 (m, 4H).

25 MS (ESI): m/z = 618 ($\text{M}+\text{H}^+$), 640 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Beispiel 4

1-(5-(Methoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy} benzoyl)-4-piperidincarbonsäure-methylester

5



10

Analog dem unter Beispiel 2 beschriebenen Verfahren wird 1-(5-(Methoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy} benzoyl)-4-piperidincarbonsäure-methylester aus 1-(3-Brompropyl)-4-(4-phenoxybutoxy)benzol und 1-[2-Hydroxy-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester hergestellt.

HPLC (Methode 1): R_t : 5.42 min.

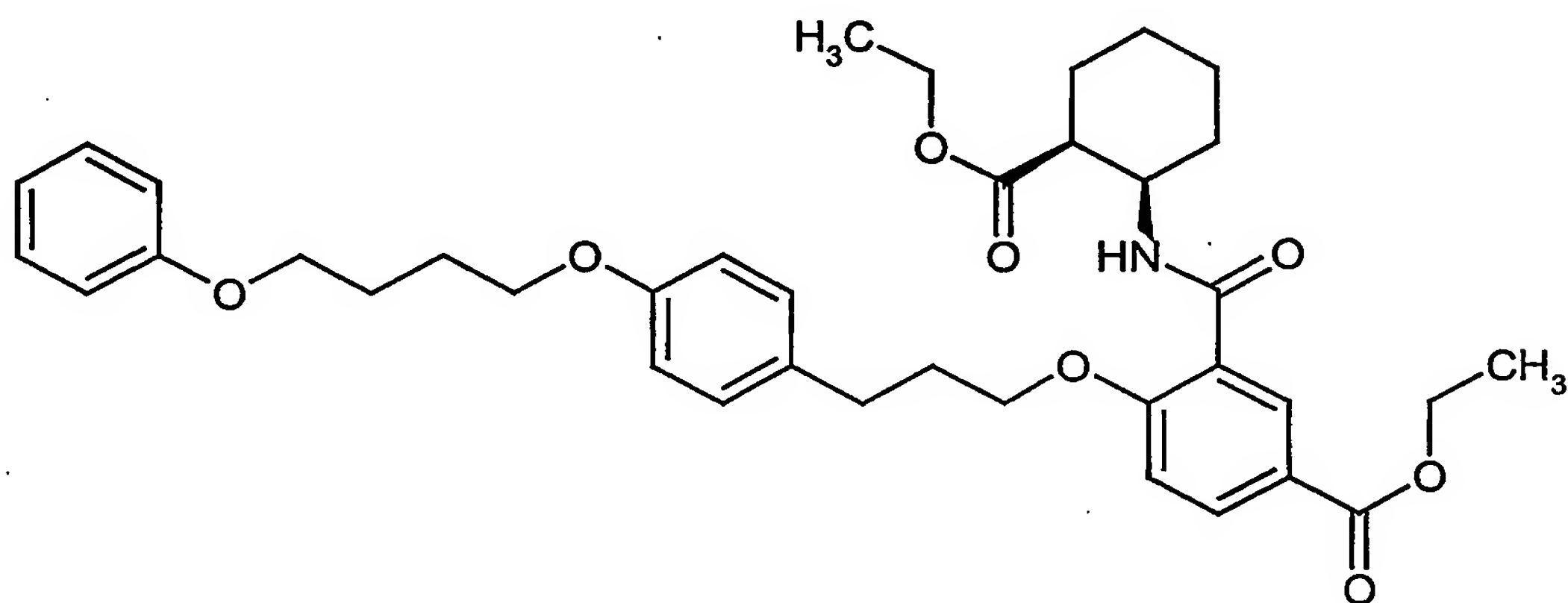
15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.97 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.93-6.90 (m, 3H), 6.86-6.83 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.16-3.97 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.60 und 3.54 (2 s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 3H), 2.03-1.72 (m, 8), 1.64-1.50 (m, 2H).

MS (DCI, NH_3^+): m/z = 604.3 ($\text{M}+\text{H}^+$), 621.3 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel 6

5 3-({cis-[2-(Ethoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxy-
butoxy)-phenyl]propoxy}benzoesäure-ethylester



10 Eine Suspension von 100 mg (0.20 mmol) 5-(Ethoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxy-
butoxy)-phenyl]propoxy}benzoesäure in 30 ml Dichlormethan wird bei RT
nacheinander mit 39 mg (0.20 mmol) N-[(3-Dimethylamino)propyl]-N'-ethyl-
carbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 27.4 mg (0.20 mmol) 1-Hydroxy-1H-
benzotriazol Hydrat (HOBT) versetzt. Nach 30 min werden 41 mg (0.41 mmol)
15 Triethylamin und 38 mg (0.18 mmol) cis-2-Amino-1-cyclohexancarbonsäure-
ethylester-Hydrochlorid zugegeben und der Ansatz über Nacht gerührt. Anschließend
werden 10 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit
Dichlormethan (dreimal 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen
werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet (Natrium-
sulfat) und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulen-
20 chromatographie (Kieselgel 60, Laufmittelgradient Cyclohexan --> Cyclohexan-
Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält 102 mg Produkt.

HPLC (Methode 2): R_f : 6.22 min

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.33 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.31-
7.23 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.96-6.86 (m, 4H), 6.83 (d, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.35 (m,

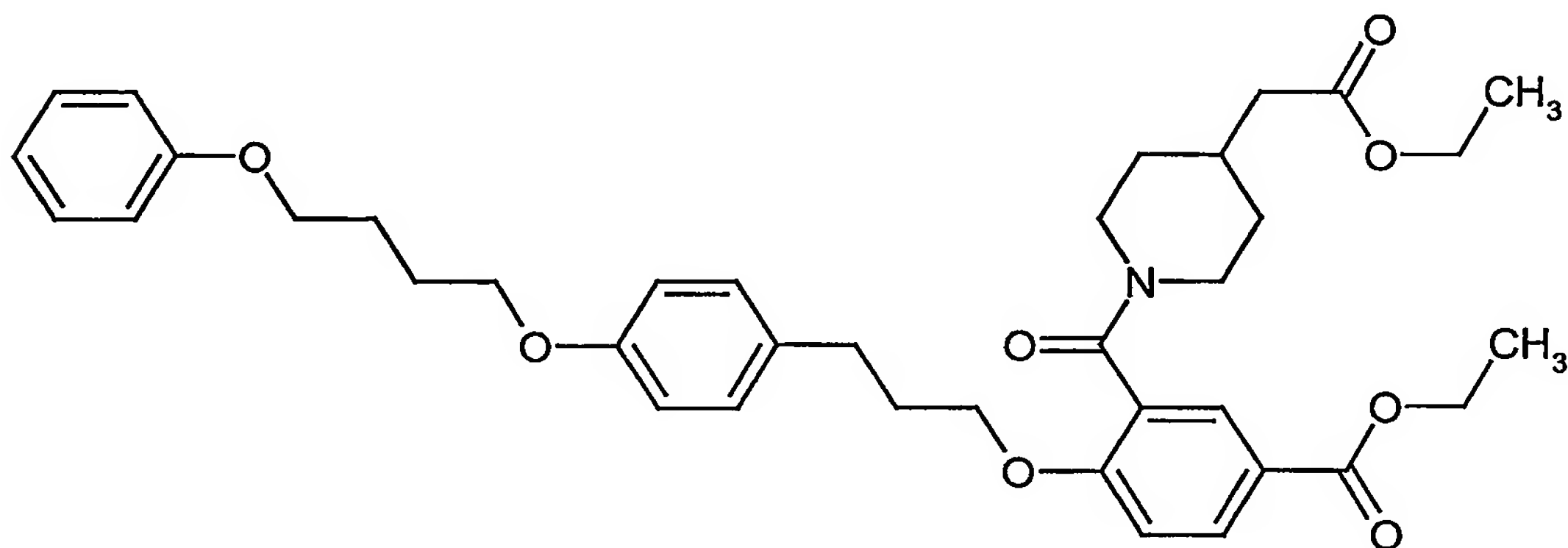
2H), 4.23-3.96 (m, 8H), 2.93-2.70 (m, 3H), 2.38-2.15 (m, 2H), 2.12-1.90 (m, 6H), 1.81-1.61 (m, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.19 (t, 3H).

MS (ESIpos): $m/z = 646$ ($M+H$)⁺

5

Beispiel 7

3-[[4-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)-1-piperidiny]carbonyl]-4-{3-[4-phenoxybutoxy)-phenyl]-propoxy}benzoesäure-ethylester



10

15

Analog dem unter Beispiel 6 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 5-(Ethoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)-phenyl]propoxy}benzoesäure und 4-Piperidinessigsäureethylester [CAS-Nr. 59184-90-6] hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch HPLC [YMC GEL ODS-AQ-S 5/15 μ m, Gradient: Acetonitril/(Wasser + 0.2 % TFA) 10:90...95:5].

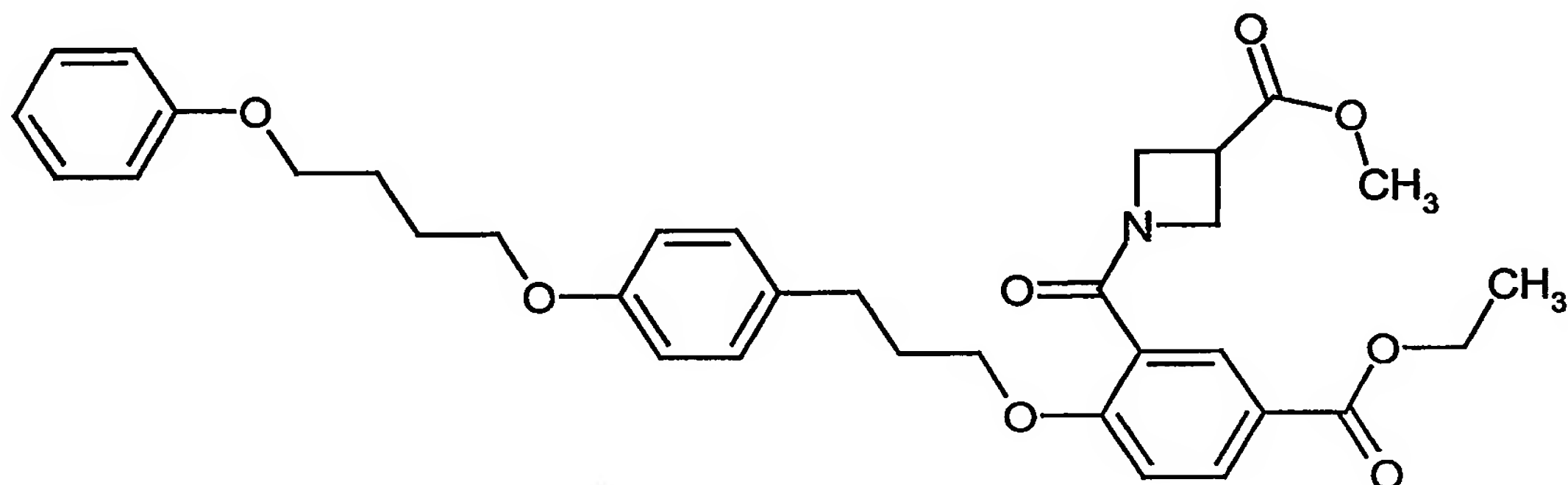
LC-MS (Methode 3): R_t : 5.12 min.

MS (ESI+): $m/z = 646$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 8

1-(5-(Ethoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoyl)-3-azetidincarbonsäure-methylester

5



10

Analog dem unter Beispiel 6 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 5-(Ethoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)-phenyl]propoxy}benzoesäure und 3-Azetidincarbonsäuremethylester [CAS-Nr. 343238-58-4] hergestellt. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung direkt weiter umgesetzt.

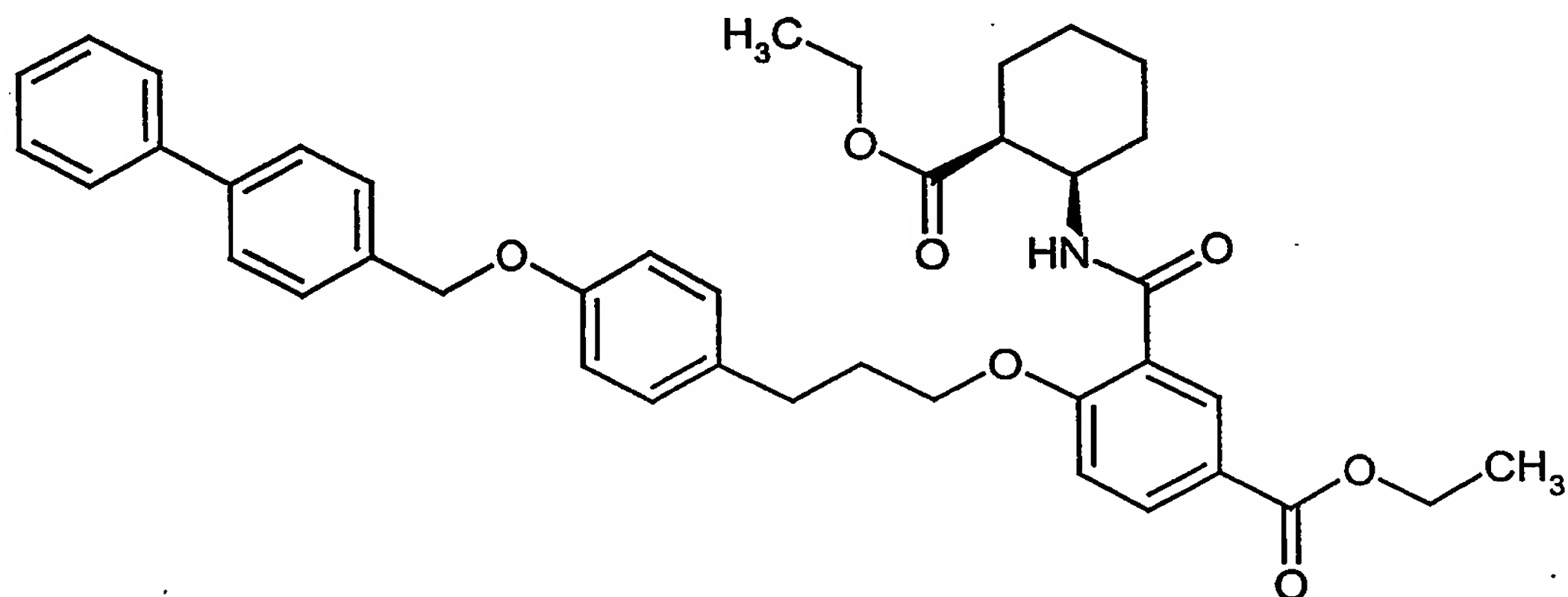
LC-MS (Methode 3): R_t : 4.84 min.

MS (ESI⁺): $m/z = 590$ ($M+H^+$).

Beispiel 9

4-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-({cis-[2-(ethoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-ethylester

5



10

Analog dem unter Beispiel 6 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 2-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-5-(ethoxycarbonyl)benzoesäure und cis-2-Amino-1-cyclohexancarbonsäure-ethylester-Hydrochlorid hergestellt.

HPLC (Methode 4): R_t : 6.42 min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.43-8.33 (m, 2H), 8.03 (dd, 1H), 7.71-7.63 (m, 4H), 7.56-7.11 (m, 8H), 6.95 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.48-4.14 (m, 5H), 3.99 (m, 2H), 2.86-2.65 (m, 3H), 2.22-2.03 (m, 2H), 1.92-1.24 (m, 8H), 1.31 (t, 3H), 1.08 (t, 3H).

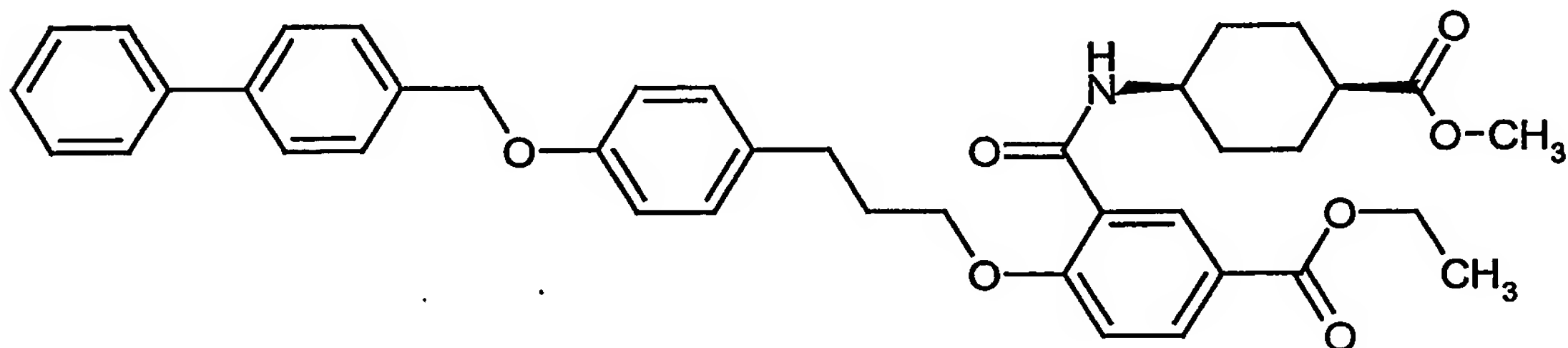
15

MS (ESI $^+$): m/z = 664 ($M+H^+$).

Beispiel 10

4-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-({cis-[4-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-ethylester

5



Analog dem unter Beispiel 6 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 2-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-5-(ethoxycarbonyl)benzoesäure und cis-4-Amino-1-cyclohexancarbonsäure-ethylester hergestellt.

10

HPLC (Methode 2): R_t : 5.93 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.21 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.70-7.64 (m, 4H), 7.54-7.43 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.30 (q, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.97 (m, breit, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.50 (m, verdeckt, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.90-1.76 (m, 2H), 1.75-1.54 (m, 6H), 1.31 (t, 3H).

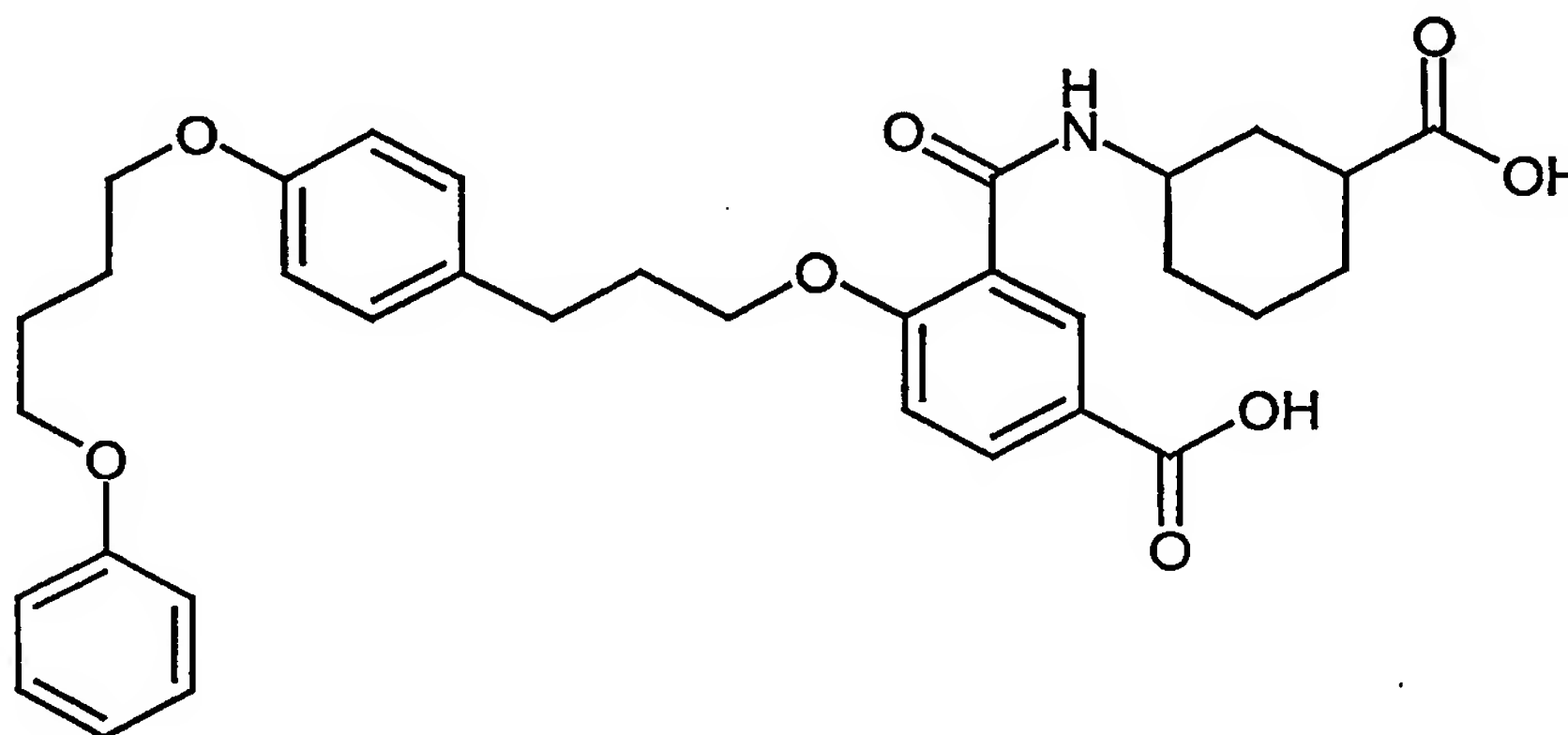
15

MS (ESI $^+$): m/z = 650 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 11

3-{[(3-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl}-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-propoxy}benzoesäure (Racemat B)

5



10

Eine Lösung von 638 mg 3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure-methylester (Racemat B) in 4 ml Tetrahydrofuran (THF) und 4 ml Methanol wird mit 4 ml 2-molarer Natronlauge versetzt und eine Stunde auf 60°C erwärmt. Anschliessend wird der pH-Wert mit 2-molarer Salzsäure auf einen Wert von 3-4 eingestellt, und es wird mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einrotieren wird ein Rohprodukt erhalten, das durch Umkristallisieren aus Diethylether gereinigt wird. Es werden 589 mg Produkt isoliert.

15

Schmelzpunkt: 182-183°C.

HPLC (Methode 1): R_t : 4.95 min.

20

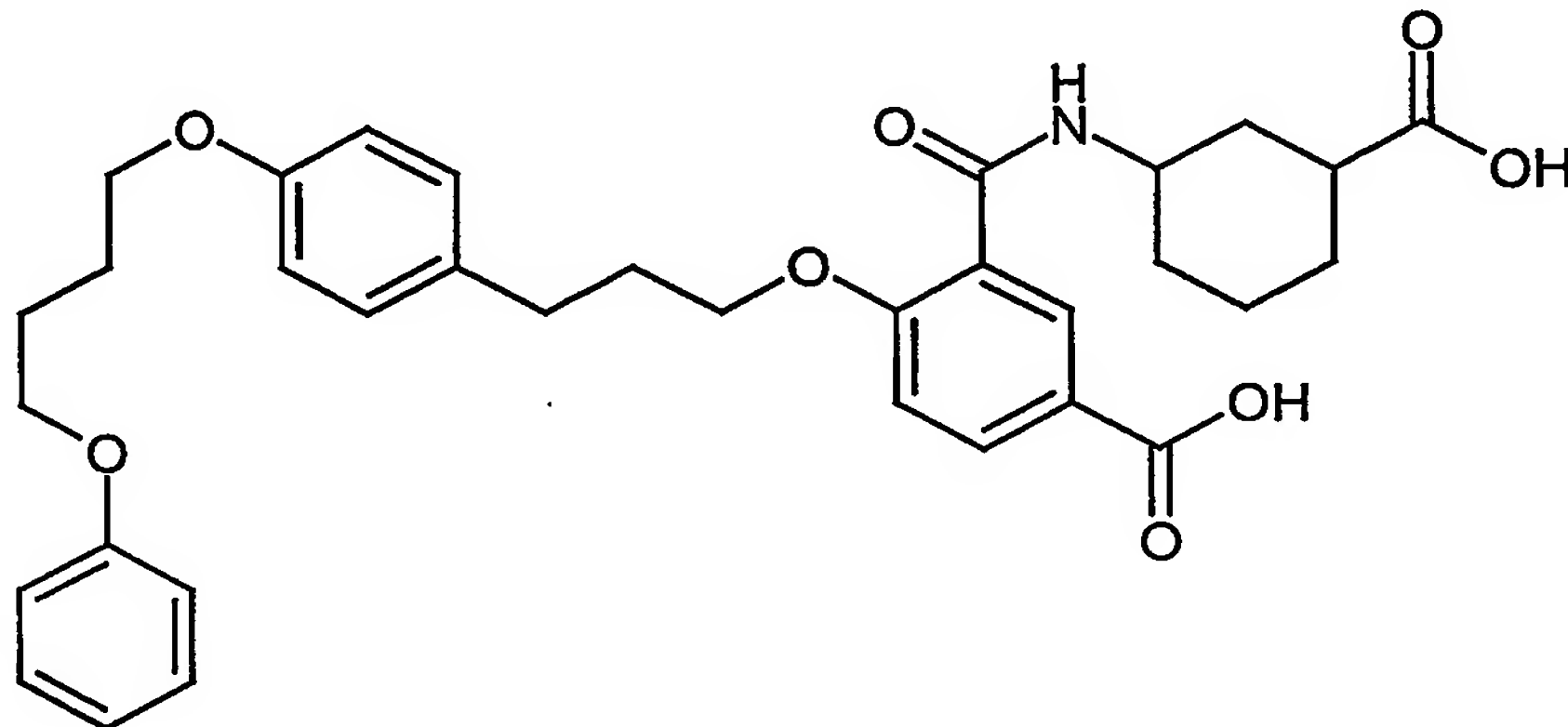
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12.38 (s breit, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 3H), 6.93-6.88 (m, 3H), 6.85 (d, 2H), 4.15-4.10 (m, 3H), 4.01 (m, 4H), 2.71 (t, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.91-1.70 (m, 6H), 1.62-1.16 (m, 6H).

MS (ESI $^+$): m/z = 590 ($M+H^+$), 612 ($M+Na^+$).

Beispiel 12

3-{[(3-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl}-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure (Racemat A)

5



10 Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird 3-{[(3-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl}-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure (Racemat A) aus 3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}-carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure-methylester (Racemat A) hergestellt.

Schmelzpunkt: >210°C.

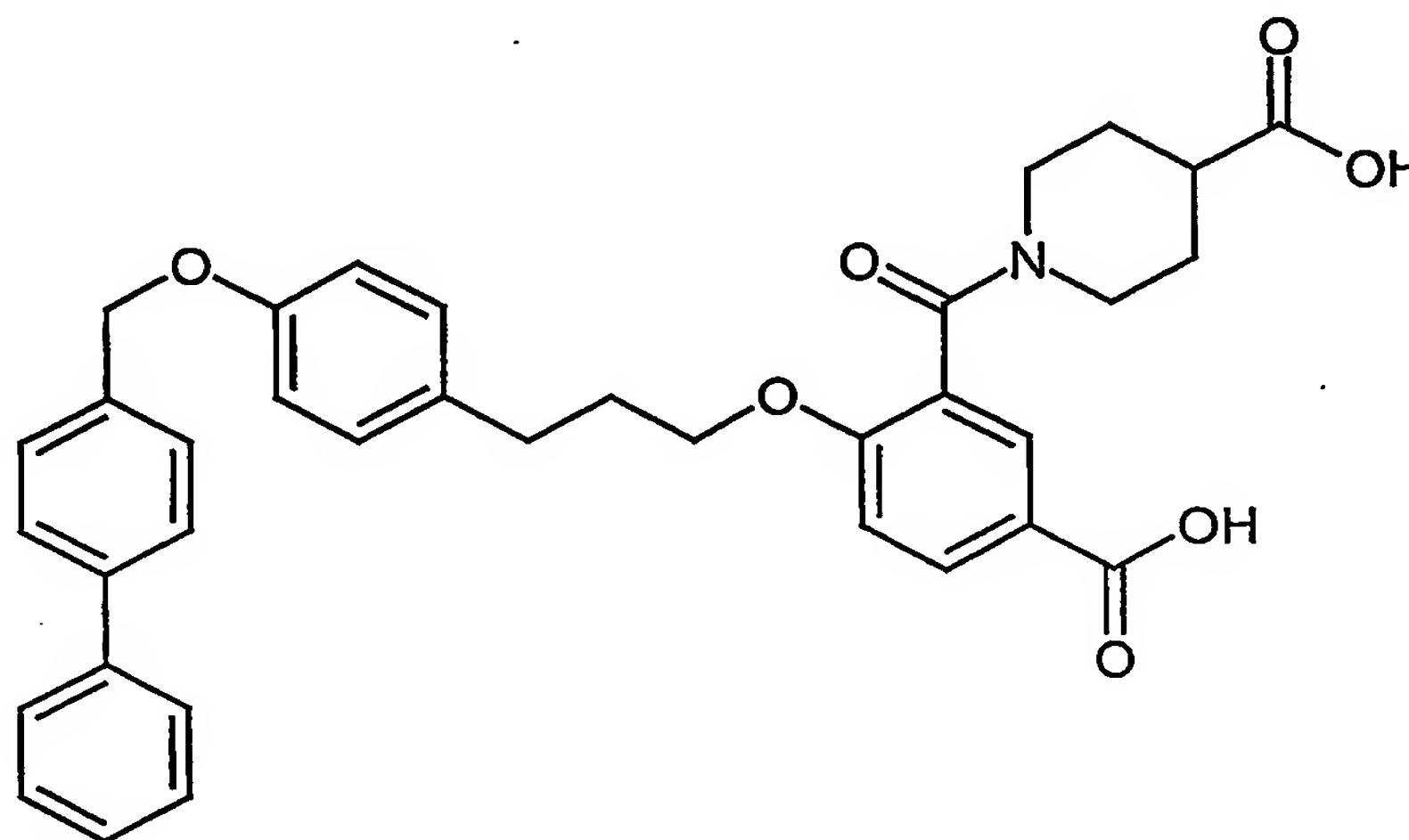
HPLC (Methode 1): R_t : 4.91 min.

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.48 (s breit, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.32-7.11 (m, 5H), 6.96-6.83 (m, 5H), 4.12 (t, 2H), 4.01 (m, 4H), 3.82 (m, 1H), 2.70 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.19-1.73 (m, 10H), 1.41-1.10 (m, 4H).

MS (ESI $^+$): m/z = 590 ($\text{M}+\text{H}^+$), 612 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Beispiel 13

1-(2-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-5-carboxybenzoyl)-4-piperidincarbonsäure



5

Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird 1-(2-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-5-carboxybenzoyl)-4-piperidincarbonsäure aus 1-[2-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-5-(ethoxycarbonyl)benzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester hergestellt.

10

Schmelzpunkt: 193-194°C.

HLPC (Methode 1): R_t : 4.93 min.

15

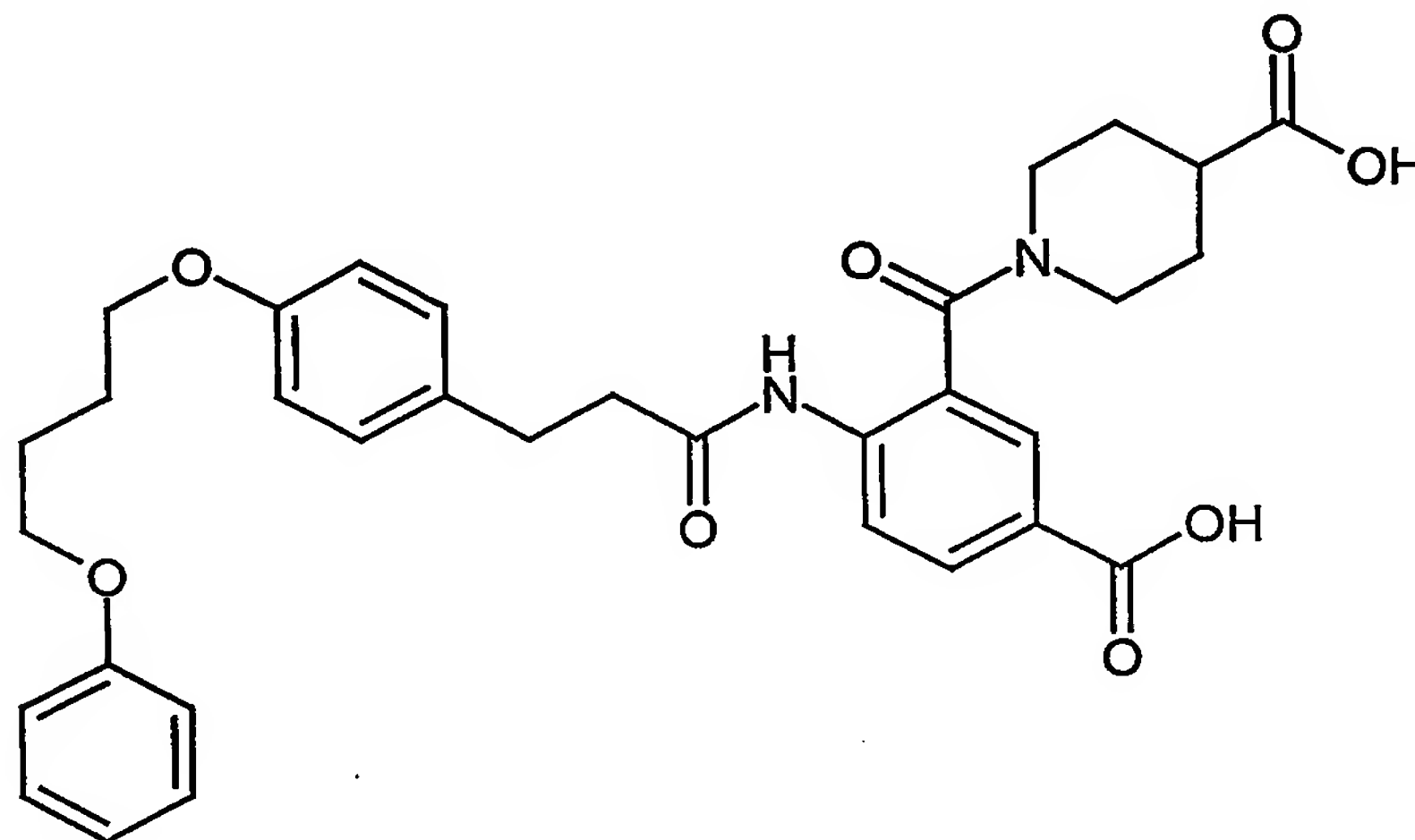
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.31 (s breit, 2H), 7.93 (dd, 1H), 7.72-7.64 (m, 5H), 7.55-7.32 (m, 5H), 7.17-7.12 (m, 3H), 6.98-6.92 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.48-4.37 (m, 1H), 4.15-3.97 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.13-2.83 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 3H), 2.02-1.89 (m, 3H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 2H).

MS (ESI⁺): 594 ($\text{M}+\text{H}^+$), 616 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Beispiel 14

1-[5-Carboxy-2-({3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propanoyl} amino)benzoyl]-4-piperidincarbonsäure

5



10

Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird 1-[5-Carboxy-2-({3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propanoyl} amino)benzoyl]-4-piperidincarbonsäure aus 1-[5-(Methoxycarbonyl)-2-({3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propanoyl} amino)benzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester hergestellt.

HPLC (Methode 1): R_t : 4.61 min.

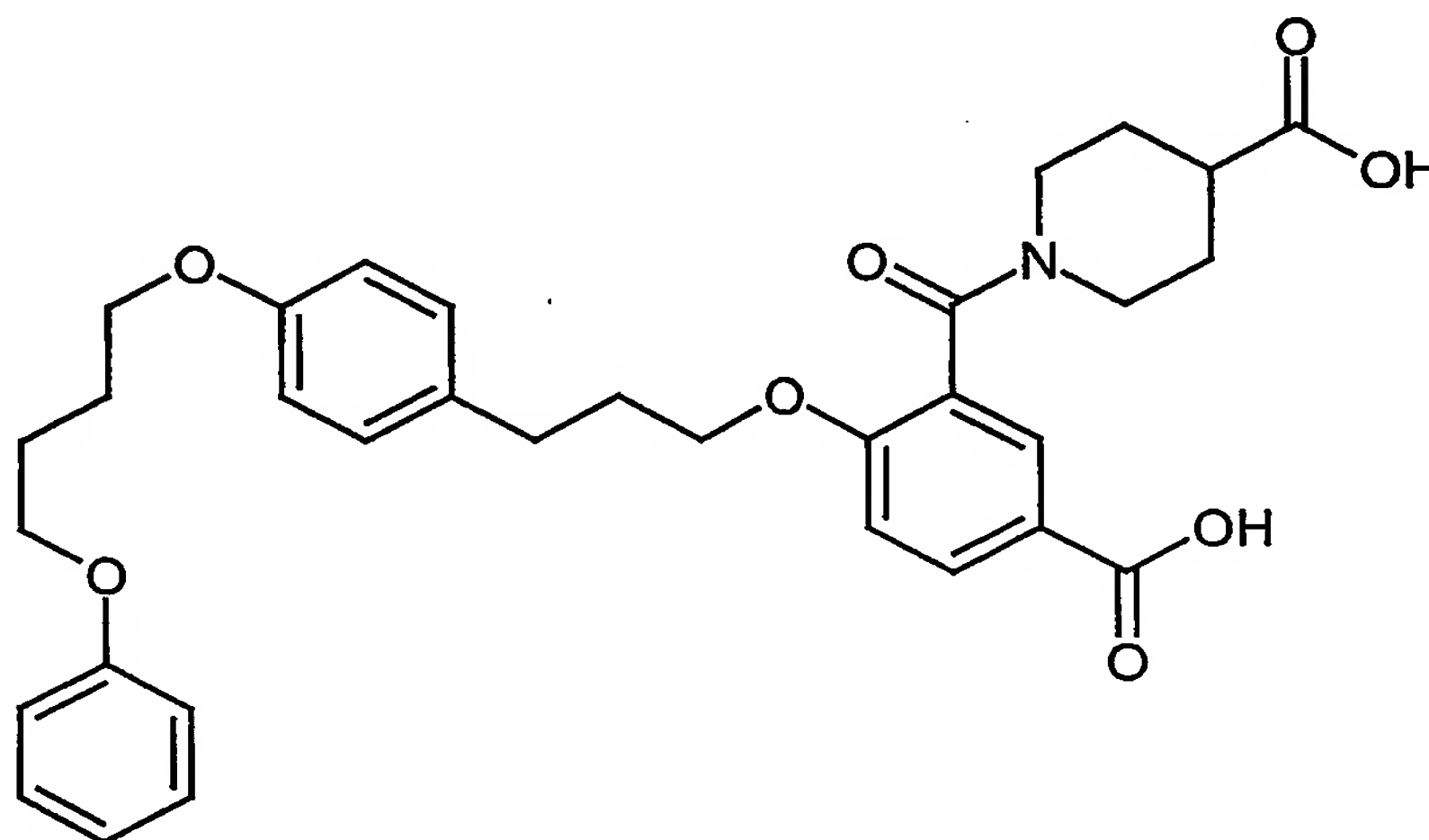
15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.63 (s breit, 2H), 9.73 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.93-6.90 (m, 3H), 6.84 (d, 2H), 4.32 (m 1H), 4.00 (m, 4H), 3.30 (1H), 2.90-2.78 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 5H), 1.69 (m, 1H), 1.59-1.39 (m, 2H).

MS (ESI $^-$): m/z = 587.2 (M-H^-).

Beispiel 15

1-(5-Carboxy-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy} benzoyl)-4-piperidin-carbonsäure



5

10

Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird 1-(5-Carboxy-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy} benzoyl)-4-piperidincarbonsäure aus 1-(5-(Methoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy} benzoyl)-4-piperidincarbonsäure-methylester hergestellt.

Schmelzpunkt: 142-143°C.

HPLC (Methode 1): R_t : 4.70 min.

15

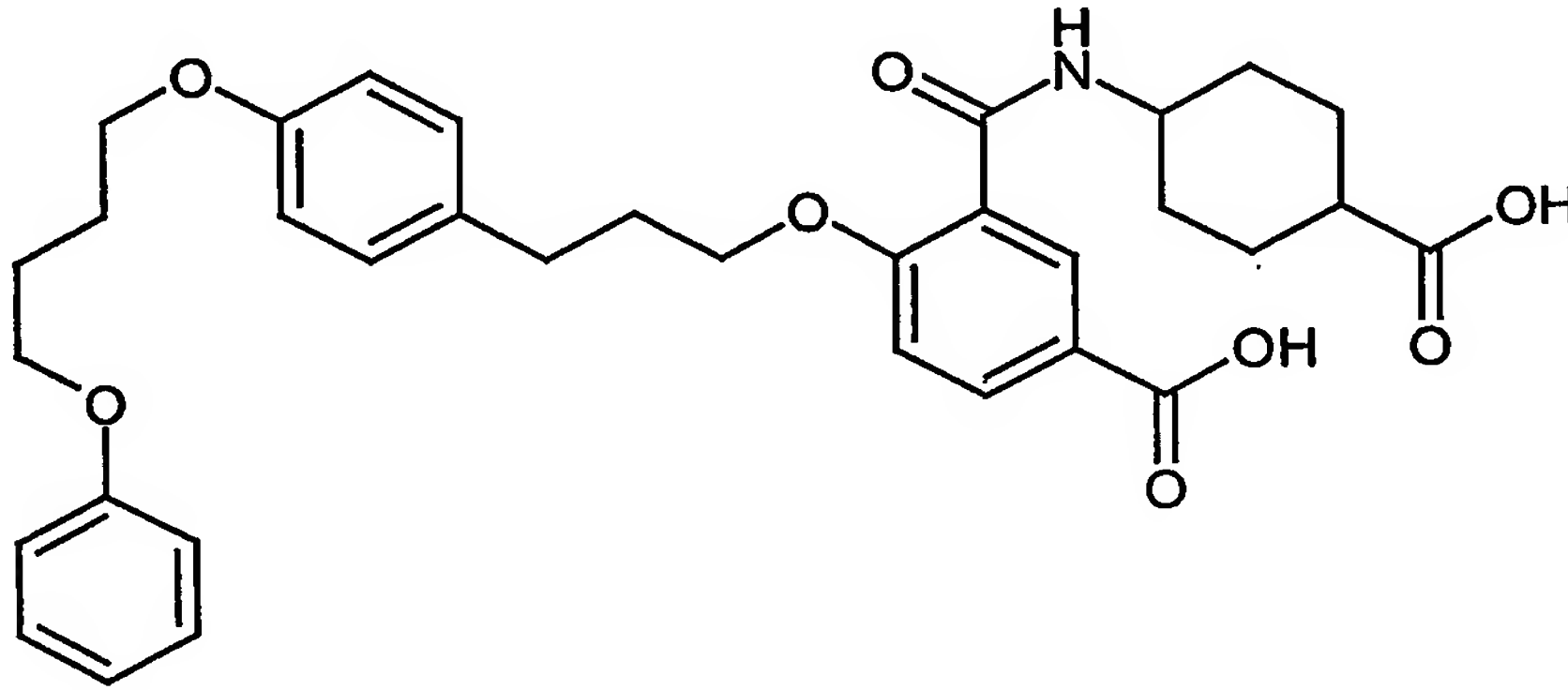
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.93 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 6.93-6.82 (m, 5H), 4.41 (m, 1H), 4.13-3.96 (m, 6H), 3.31 (m, 1H), 3.11-2.89 (m, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.53 (m, 1H), 1.99-1.83 (m, 7), 1.76 (m, 1H), 1.67-1.48 (m, 2H).

MS (DCI, NH_3^+): m/z = 576.3 ($\text{M}+\text{H}^+$), 593.2 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel 16

3-[[[4-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl]-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-propoxy}benzoesäure

5



10

Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird 3-[[[4-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl]-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure aus 3-([4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl)amino]carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure-methylester hergestellt.

Schmelzpunkt: 163-165°C.

15

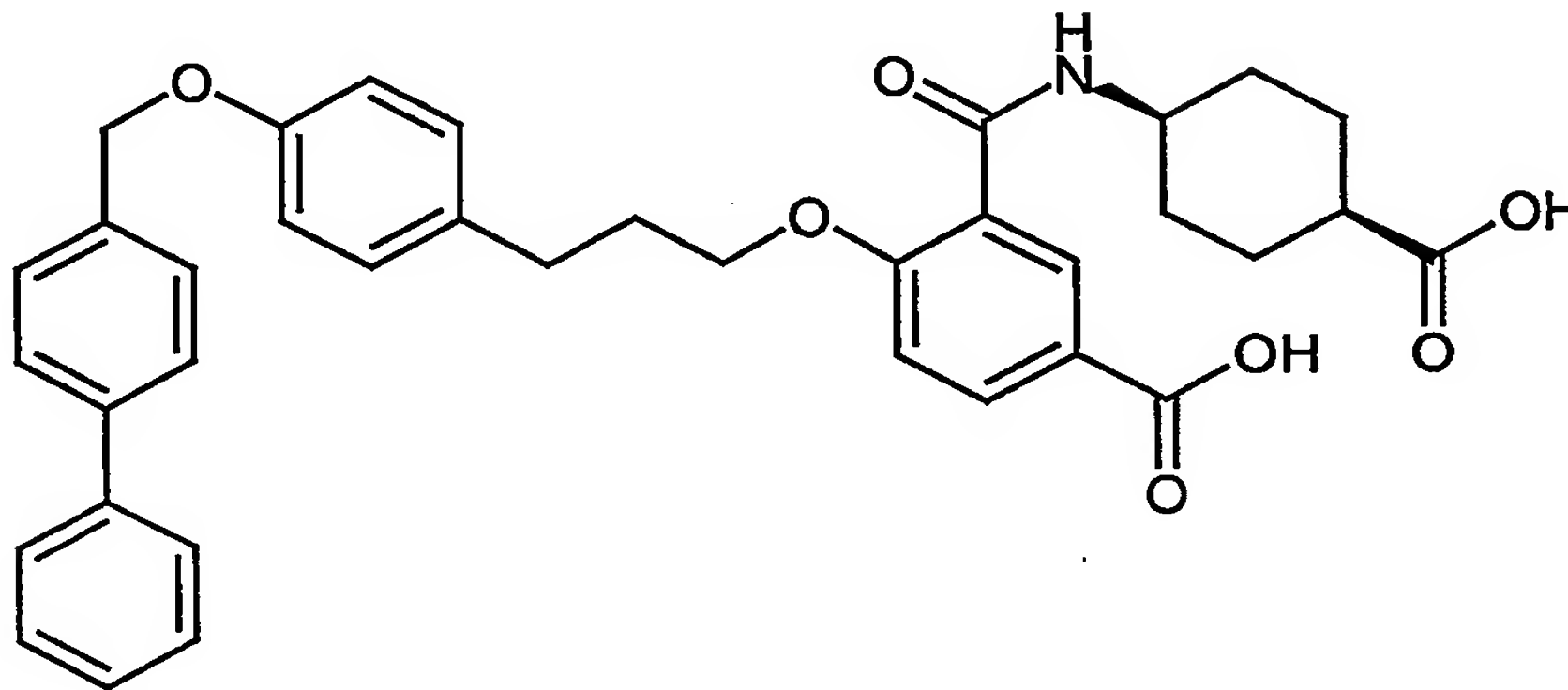
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8.21 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.97 (dd, 2H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.99-6.82 (m, 5H), 4.12 (t, 2H), 4.02-3.95 (m, 5H), 2.68 (t, 2H), 2.28 (t, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 6H), 1.72-1.60 (m, 6H).

MS: $m/z = 590$ ($M+H^+$).

Beispiel 17

4-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-[[cis-(4-carboxycyclohexyl)amino]carbonyl]benzoesäure

5



Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 4-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-({cis-[4-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-ethylester hergestellt.

10

HPLC (Methode 2): R_t : 5.04 min.

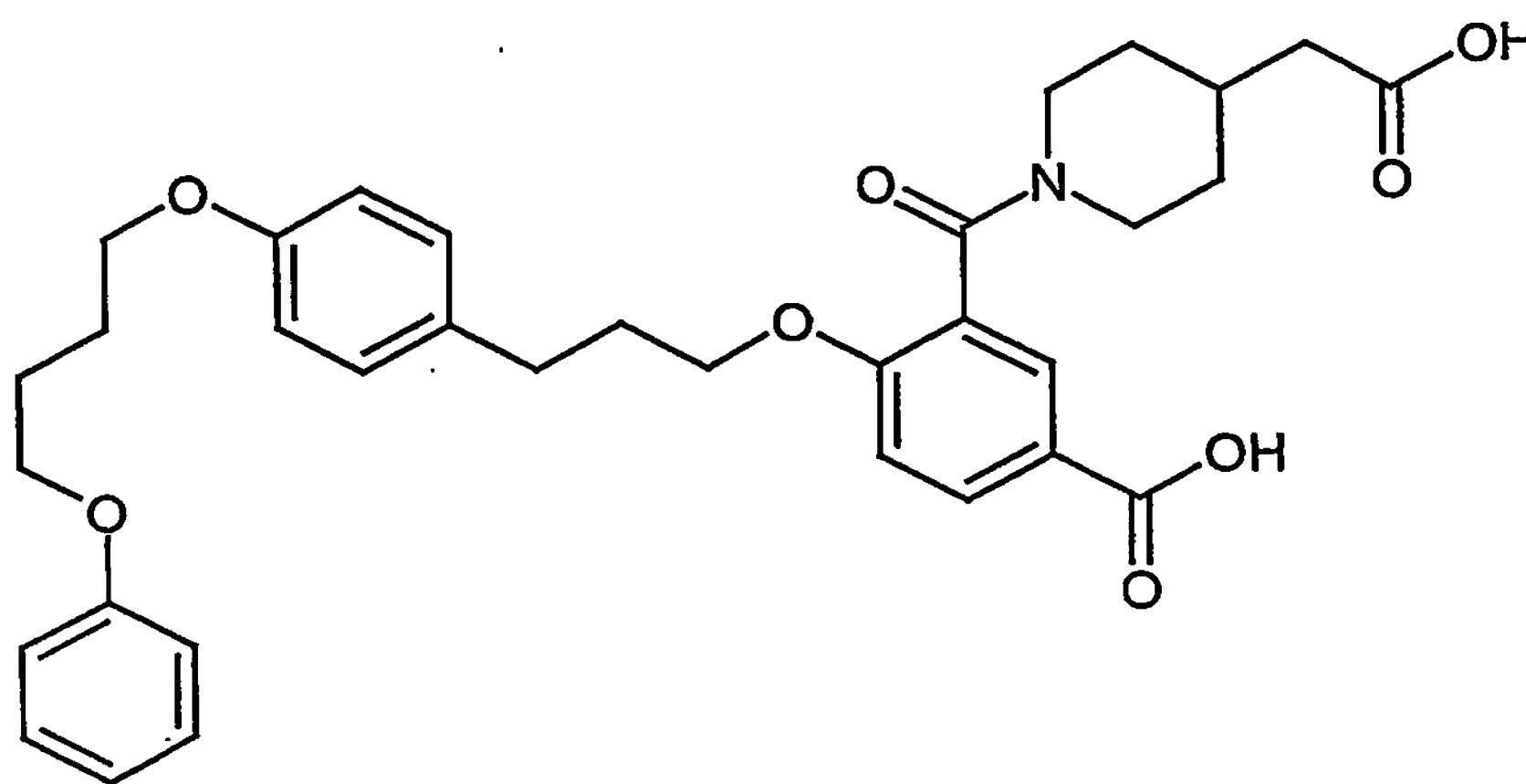
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12.41 (s, breit, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.70-7.63 (m, 4H), 7.54-7.43 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 3H), 6.95 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.97 (m, breit, 1H), 2.69 (t, 2H), 2.41 (m, breit, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 6H).

15

MS (ESI $^+$): m/z = 608 ($M+H^+$).

Beispiel 18

3-{{[4-(Carboxymethyl)-1-piperidiny]carbonyl}-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-propoxy}benzoesäure



5

Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 3-{{[4-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)-1-piperidiny]carbonyl}-4-{3-[4-phenoxybutoxy)phenyl]-propoxy}benzoesäure-ethylester hergestellt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch HPLC [YMC GEL ODS-AQ-S 5/15 μ m, Gradient: Acetonitril/ (Wasser + 0,2 % TFA) 10:90...95:5] gereinigt.

10

Schmelzpunkt: 192 °C.

LC-MS (Methode 3): R_t : 3.76 min.

15

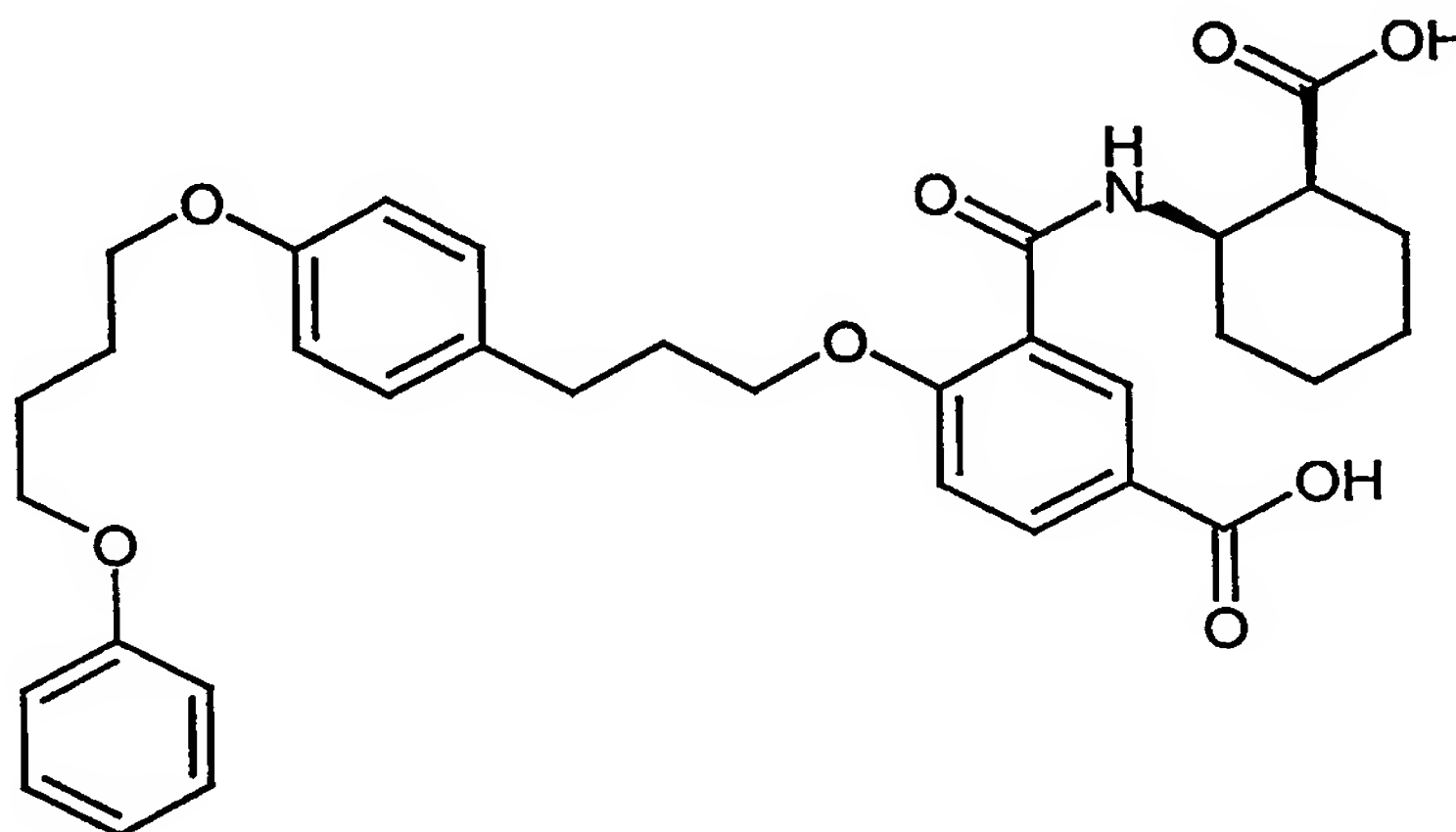
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 δ /ppm): 12.40 (s, breit, 2H), 7.94-7.91 (m, 1), 7.68 (dd, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 3H), 6.95-6.80 (m, 5H), 4.50 (m, 1H), 4.18-3.90 (m, 6H), 3.09-2.90 (m, 1H), 2.83-2.58 (m, 3H), 2.22-2.08 (m, 2H), 2.02-1.71 (m, 9H), 1.59 (m, 1H), 1.27-0.92 (m, 2H).

MS (ESI $^+$): m/z = 590 ($M+H^+$).

Beispiel 19

3-({cis-[2-Carboxycyclohexyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-propoxy}benzoesäure

5



10

Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 3-({cis-[2-(Ethoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)-phenyl]propoxy}benzoesäure-ethylester hergestellt.

HPLC (Methode 2): R_t : 5.16 min.

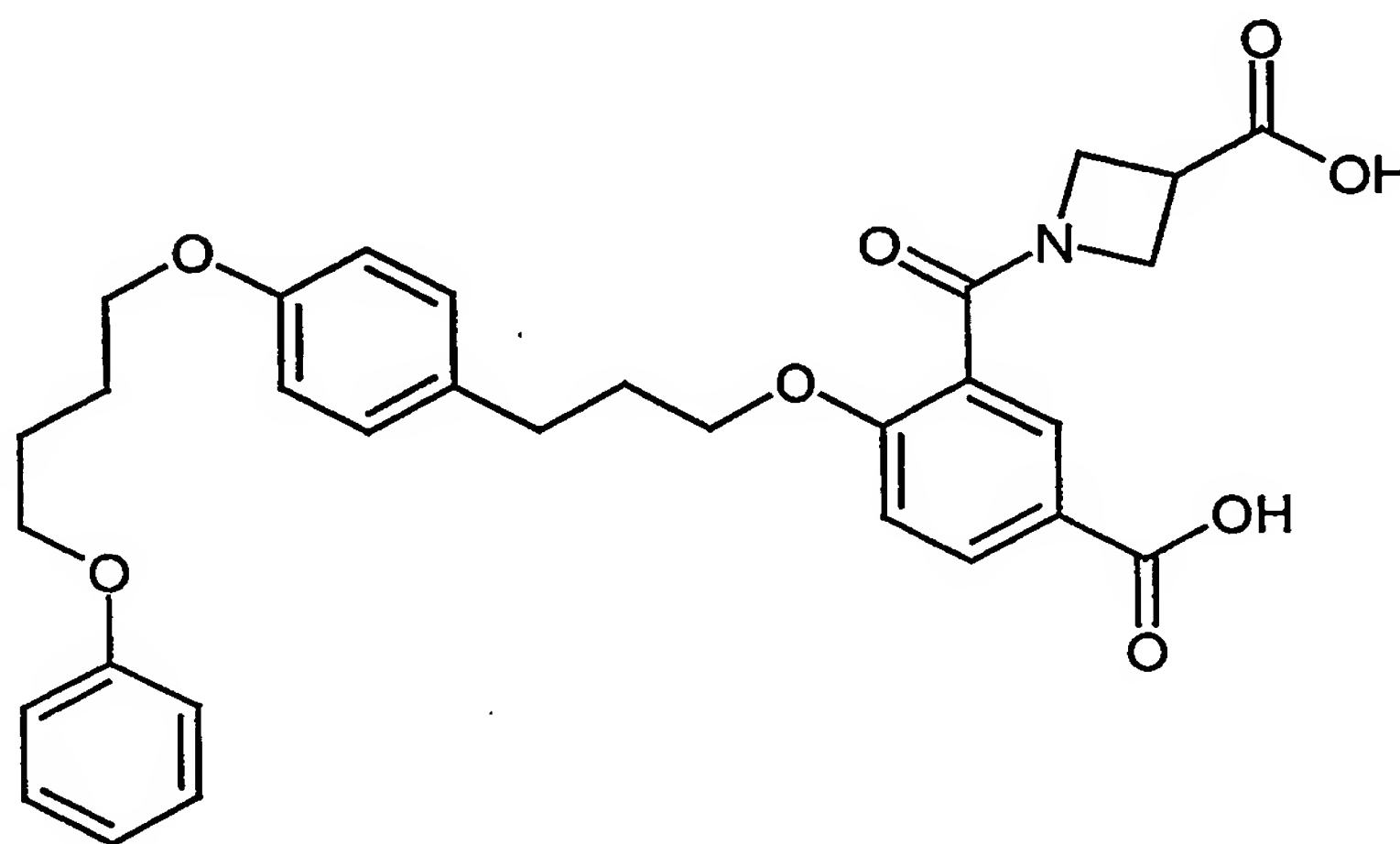
15

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12.59 (s, breit, 2H), 8.50-8.42 (m, 2), 8.00 (dd, 1H), 7.30-7.18 (m, 3H), 7.13 (d, 2H), 6.95-6.82 (m, 5H), 4.35 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 2.79-2.63 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 6H), 1.70-1.53 (m, 3H), 1.46-1.33 (m, 3H).

MS (ESI $^+$): m/z = 590 ($M+H^+$).

Beispiel 20

1-(5-Carboxy-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoyl)-3-azetidin-carbonsäure



5

Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 1-(5-(Ethoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoyl)-3-azetidin-carbonsäure-methylester hergestellt.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12.73 (s, breit, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 3H), 6.93-6.83 (m, 5H), 4.21 (t, 1H), 4.13-3.95 (m, 9H), 3.49-3.37 (m, 1H), 2.68 (t, 2H), 2.01 (quint, 2H), 1.85 (m, 4H).

LC-MS (Methode 3): R_t: 3.67 min.

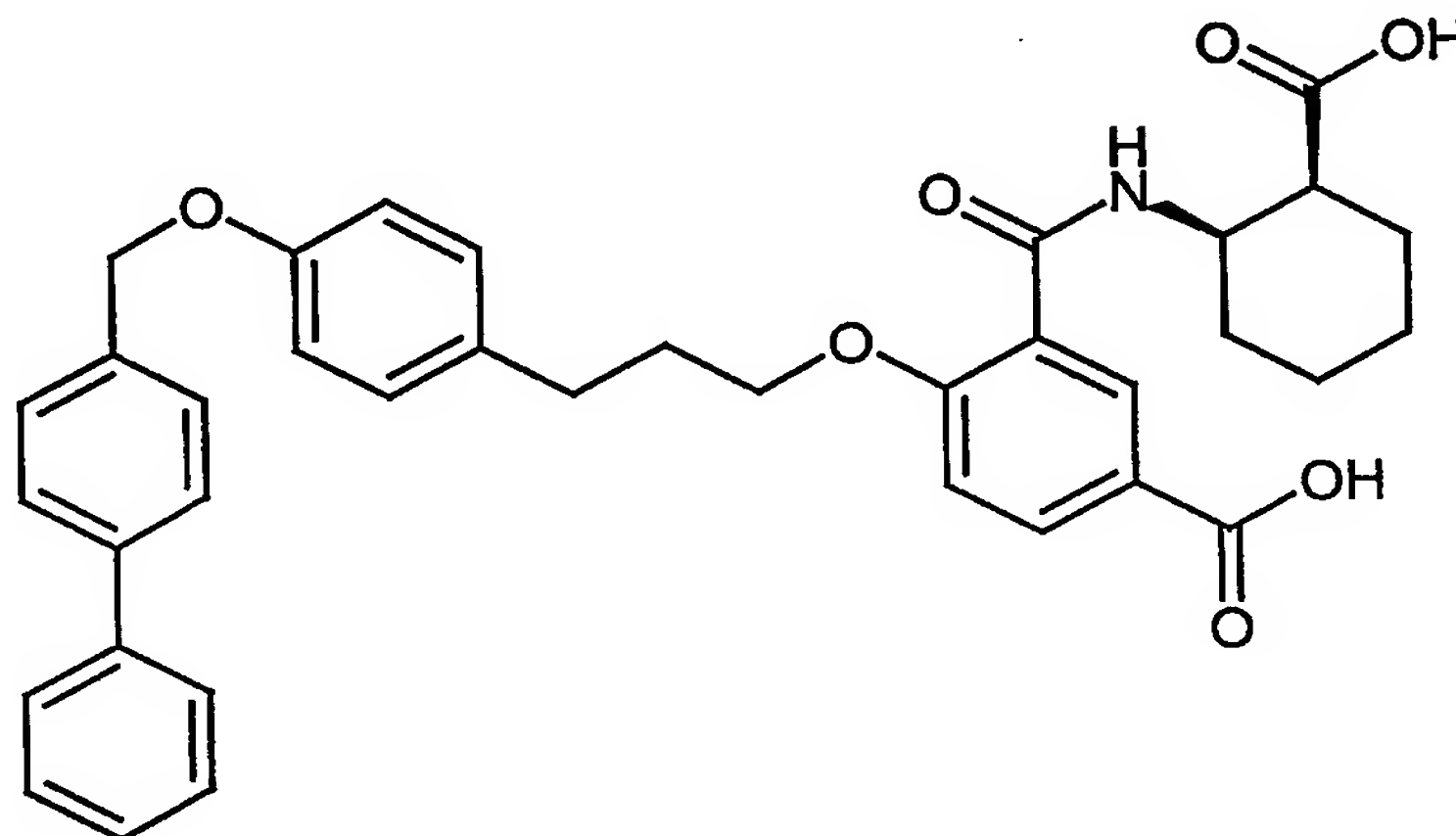
MS (ESI⁺): m/z = 548 (M+H⁺).

15

Beispiel 21

4-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-({cis-[2-carboxycyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure

5



Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 4-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-({cis-[2-(ethoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-ethylester hergestellt.

10

HPLC (Methode 2): R_t : 5.28 min.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12.66 (s, breit, 2H), 8.56-8.43 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H), 7.72-7.62 (m, 4H), 7.56-7.31 (m, 5H), 7.27-7.12 (m, 3H), 6.95 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.42-4.09 (m, 3H), 3.57 (m, 3H), 2.72 (m, 3H), 2.25-2.03 (m, 2H), 1.97-1.29 (m, 5H).

15

MS (ESI $^+$): m/z = 608 ($M+H^+$).

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Langendorff-Herz Meerschweinchen

5 Narkotisierten Meerschweinchen wird nach Eröffnung des Brustkorbes das Herz ent-
nommen und in eine konventionelle Langendorff-Apparatur eingeführt. Die Koro-
nararterien werden volumenkonstant (10 ml/min) perfundiert und der dabei auftre-
tende Perfusionsdruck wird über einen entsprechenden Druckaufnehmer registriert.
10 Eine Abnahme des Perfusionsdrucks in dieser Anordnung entspricht einer Relaxation
der Koronararterien. Gleichzeitig wird über einen in die linke Herzkammer einge-
führten Ballon und einen weiteren Druckaufnehmer der Druck gemessen, der vom
Herzen während jeder Kontraktion entwickelt wird. Die Frequenz des isoliert schla-
genden Herzens wird rechnerisch aus der Anzahl der Kontraktionen pro Zeiteinheit
ermittelt.

15

Für den Nachweis der Wirkung von CysLT₂ Rezeptor-Antagonisten wird die
Perfusion mit der Testsubstanz 10 Minuten vor Gabe aufsteigender Konzentrationen
des Agonisten LTC₄ (10^{-10} M bis 10^{-7} M) gestartet.

20

Tabelle 1: Veränderung des Perfusionsdrucks in isolierten Meerschweinchen-
Herzen nach Gabe von LTC₄ in Abwesenheit und Gegenwart
unterschiedlicher Konzentrationen der Verbindung aus Beispiel 11.

	Perfusionsdruck relativ zur Kontrolle ohne LTC ₄ [%]		
Konzentration LTC ₄	nur LTC ₄	LTC ₄ + 0,1 µM Beispiel 11	LTC ₄ + 1,0 µM Beispiel 11
0,001 µM	123	107	102
0,01 µM	133	116	103
0,1 µM	145	140	119

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

5

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 11, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

15

Herstellung:

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Pesskraft von 15 kN verwendet.

20

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

25

1000 mg der Verbindung von Beispiel 11, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

30

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

5

Intravenös applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

250 mg der Verbindung von Beispiel 11, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g einer 2 %igen wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung für Injektionszwecke.

10

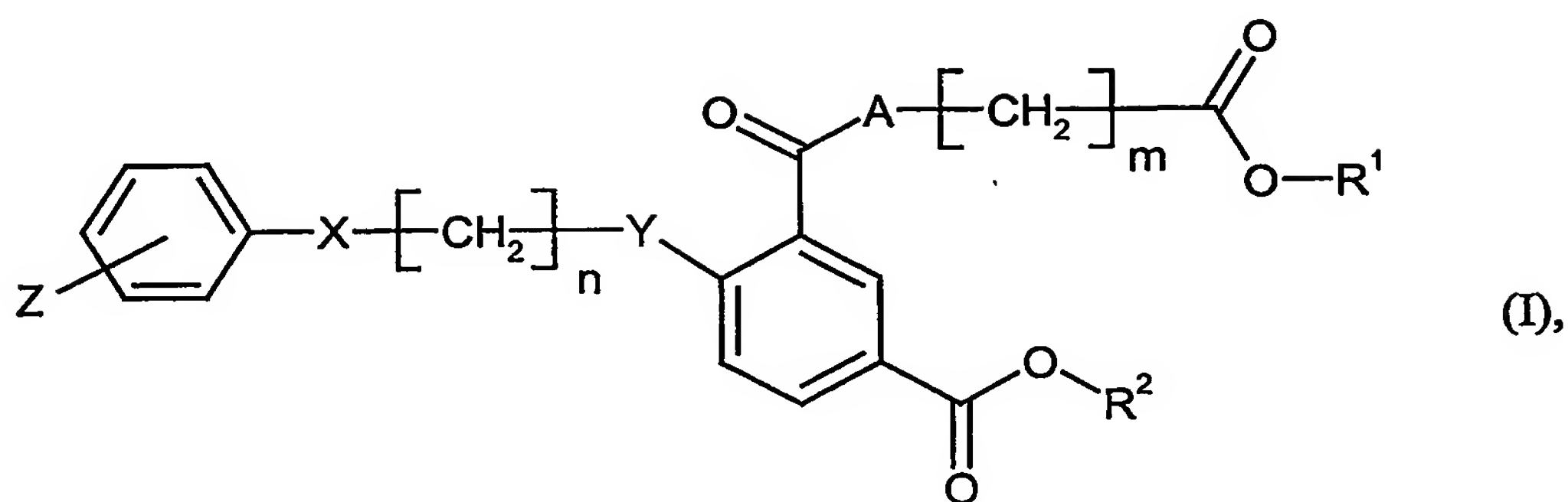
Herstellung:

Die Verbindung von Beispiel 11 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in der 2 %igen wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

15

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



worin

A einen 4- bis 7-gliedrigen stickstoffhaltigen gesättigten Heterocyclus, der über das Stickstoffatom an die Ketogruppe gebunden ist, der ein weiteres Stickstoffatom im Ring enthalten kann und der gegebenenfalls in Nachbarschaft zu einem Stickstoffatom eine Carbonylgruppe trägt,

oder

einen Rest $\begin{array}{c} * \\ | \\ \text{---N---} \end{array} \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{R}^3 \end{array} \text{---} \left[\text{CH}_2 \right]_o \text{---} \text{E---}$ bedeutet,

worin

E für (C₃-C₇)-Cycloalkandiyl, (C₅-C₇)-Cycloalkendiyl oder für 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, das über ein Kohlenstoffatom an die [CH₂]_o-Gruppe gebunden ist, steht,

o für 0, 1 oder 2 steht,

R³ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht und

* für die Anknüpfstelle an die Ketogruppe steht,

5

m 0, 1 oder 2 bedeutet,

n 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

R¹ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

10

R² Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

X eine Bindung, O, NH, N-Methyl oder N-Acetyl bedeutet,

15

Y O, *-NH-C(=O)- oder NH bedeutet,

worin

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht

20

und

Z einen Rest $\overset{*}{\text{---G---L---M---R}^4}$, der sich in meta oder para Stellung zum Substituenten X befindet, bedeutet,

25

worin

G für eine Bindung, O oder S steht,

L für (C₁-C₆)-Alkandiyl, (C₃-C₆)-Alkendiyl oder (C₃-C₆)-Alkendiyl steht,

M für eine Bindung, O oder S steht,

5

R⁴ für (C₆-C₁₀)-Aryl, Biphenyl, Heteroaryl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht, wobei Aryl, Biphenyl, Heteroaryl, Heterocyclyl und Cycloalkyl ihrerseits bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₅-C₇)-Cycloalkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkoxy oder (C₅-C₇)-Cycloalkenyloxy substituiert sein können,

15

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

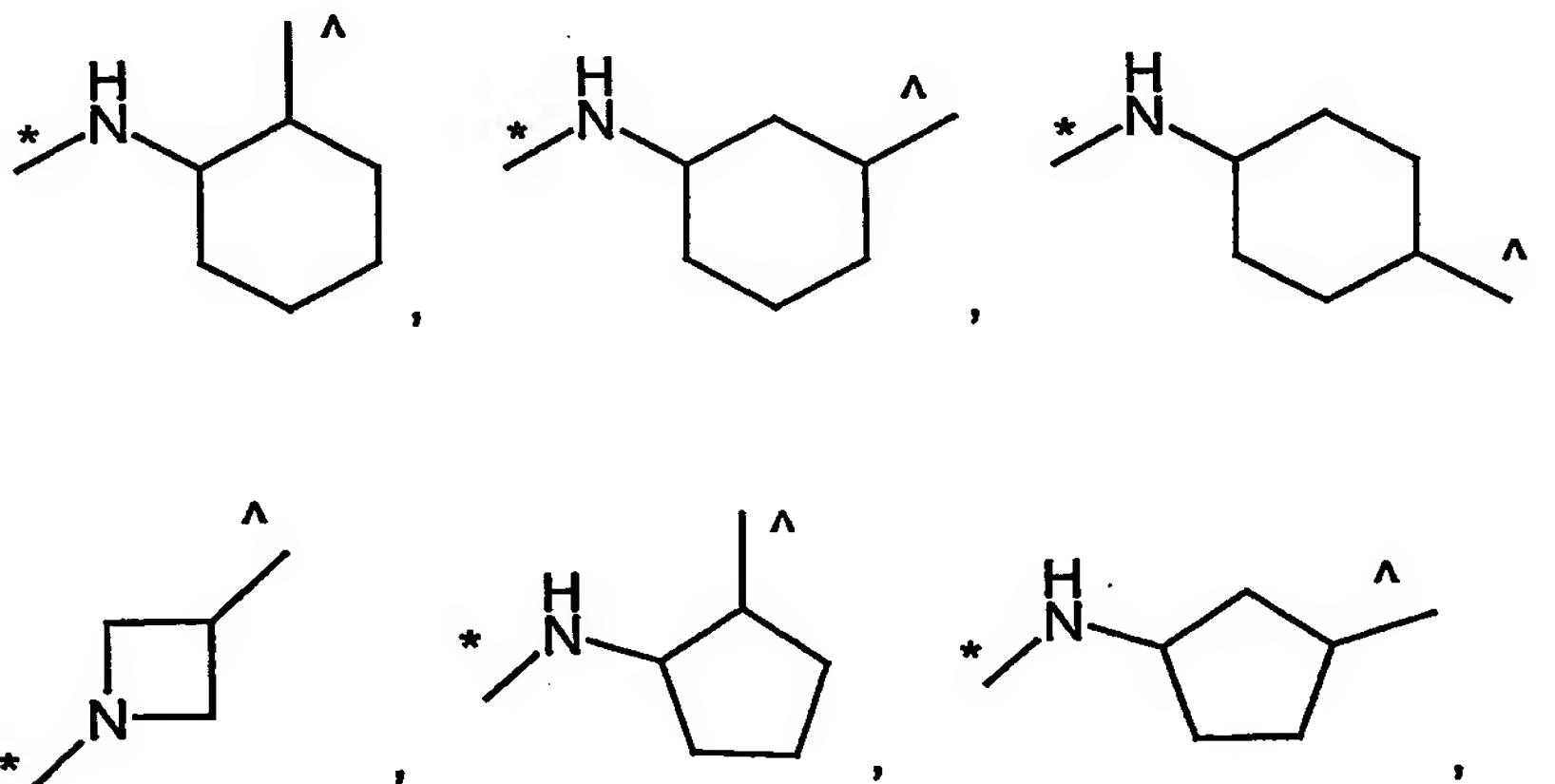
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

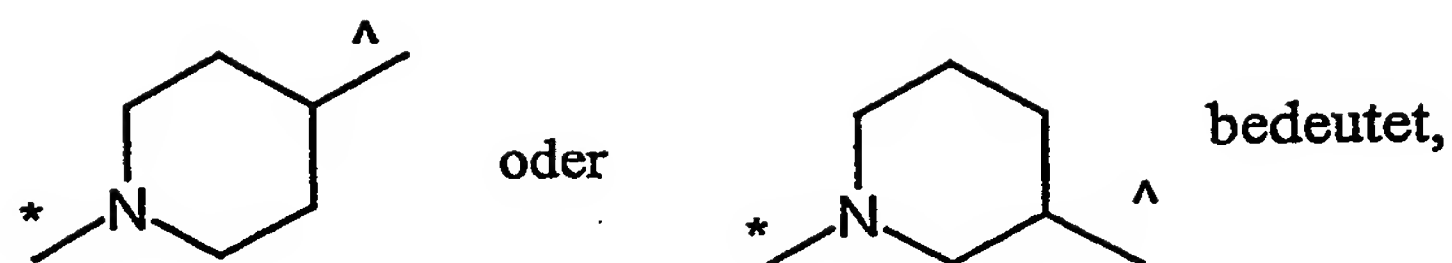
20

worin

A einen Rest



25



worin

* für die Anknüpfstelle an die Ketogruppe steht und

5

^ für die Anknüpfstelle an die $\text{---}[\text{CH}_2]_m\text{---}$ -Gruppe steht,

m 0 oder 1 bedeutet,

10

n 2 oder 3 bedeutet,

R¹ Wasserstoff bedeutet,

R² Wasserstoff bedeutet,

15

X eine Bindung bedeutet,

Y O oder *-NH-C(=O)- bedeutet,

20

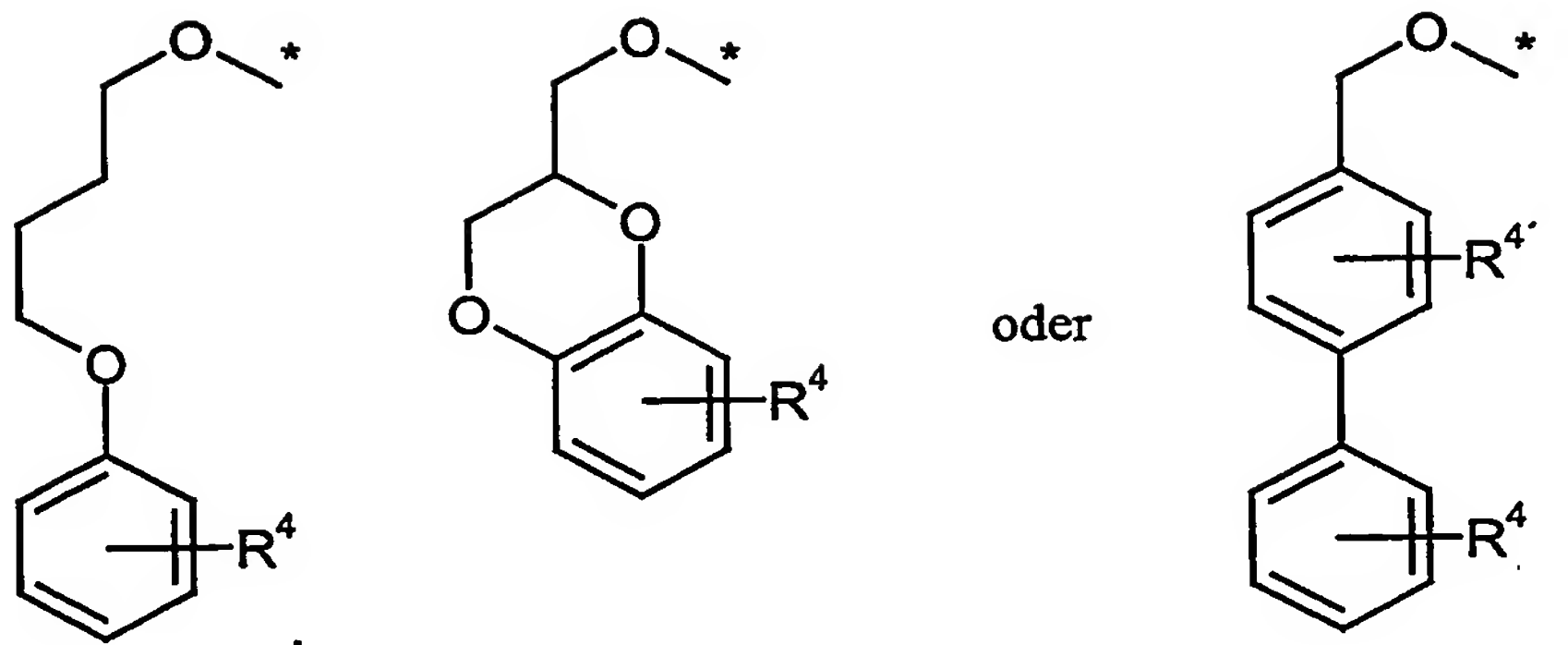
worin

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht

und

25

Z einen Rest



der sich in meta oder para Stellung zum Substituenten X befindet, bedeutet,

worin

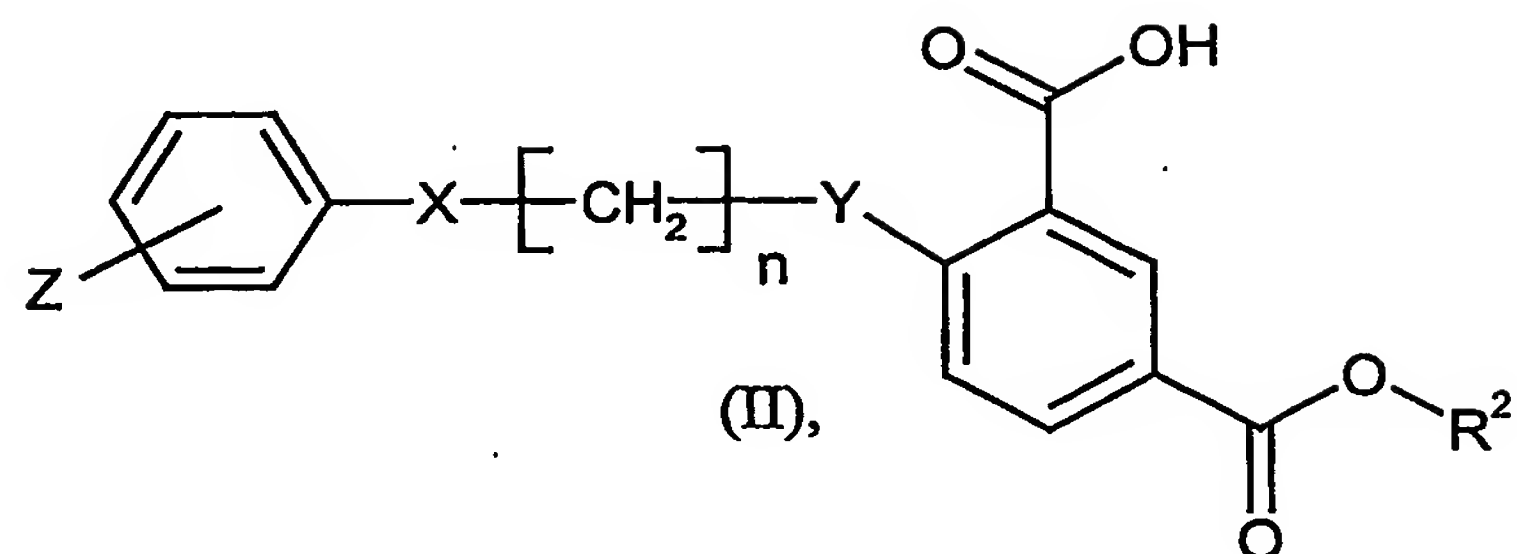
R^4 und $R^{4'}$ unabhängig voneinander für Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy stehen und

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

[A] Verbindungen der Formel (II)

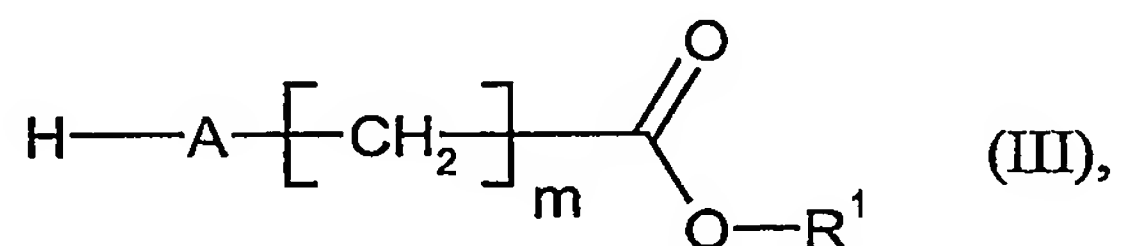


worin

R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl steht und

n , X , Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (III)



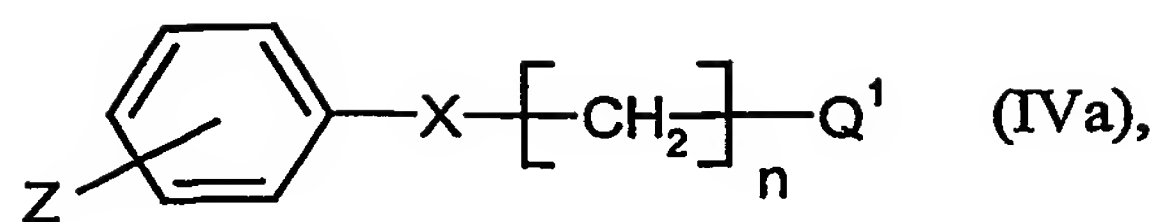
worin

R^1 für (C_1-C_6) -Alkyl steht und

m und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

oder

[B1] Verbindungen der Formel (IVa)

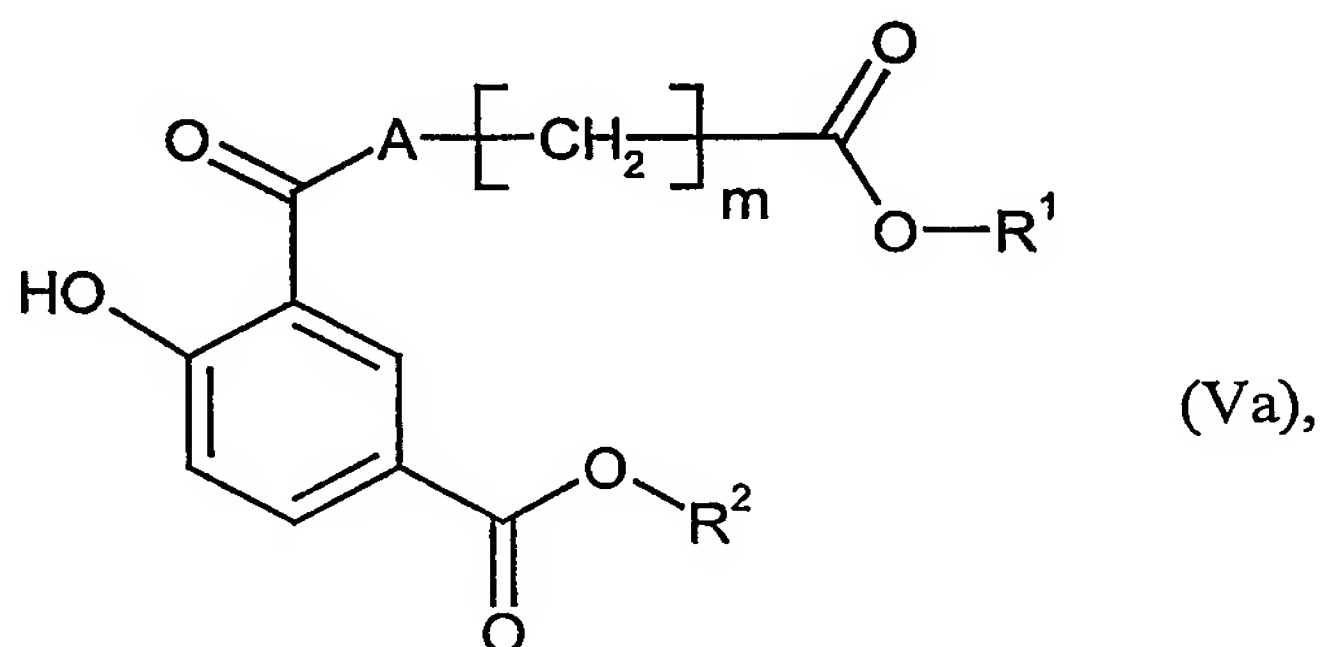


worin

Q^1 für eine Abgangsgruppe steht und

n , X , und Z die in Anspruch angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (Va)



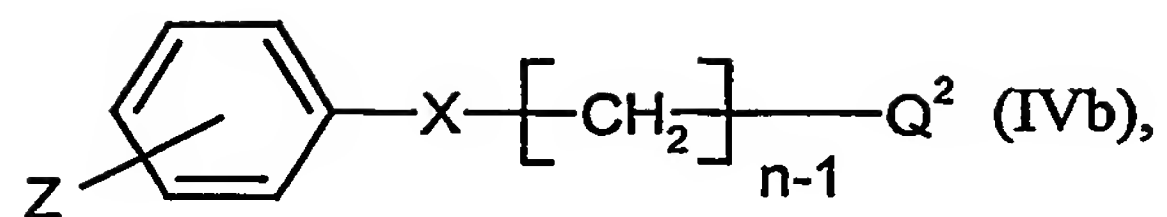
worin

R^1 und R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl stehen und

A und m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

oder

[B2] Verbindungen der Formel (IVb)



worin

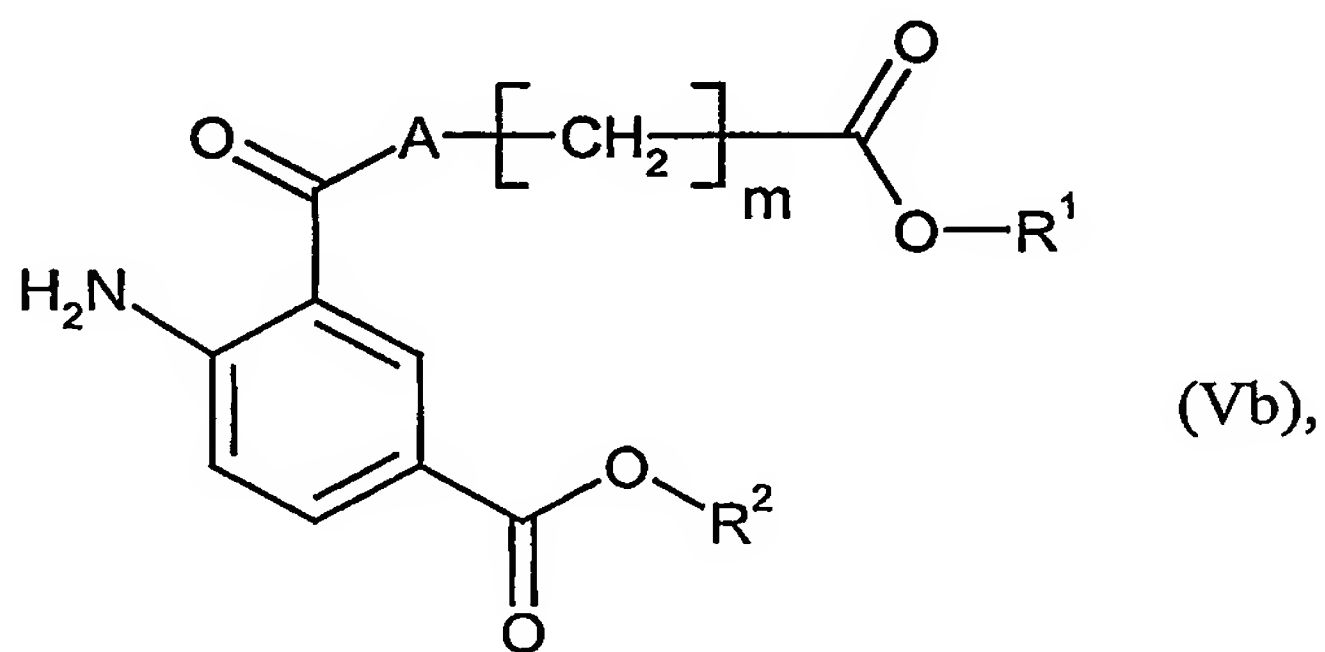
5

Q^2 für eine Säurechloridgruppe steht und

n , X , und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (Vb)

10



worin

15

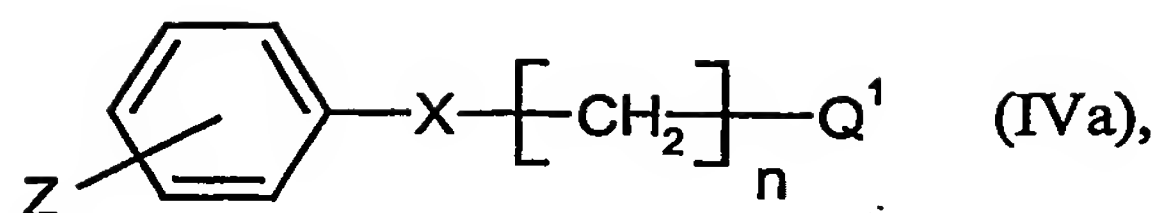
R^1 und R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl stehen und

A und m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

oder

20

[B3] Verbindungen der Formel (IVa)



worin

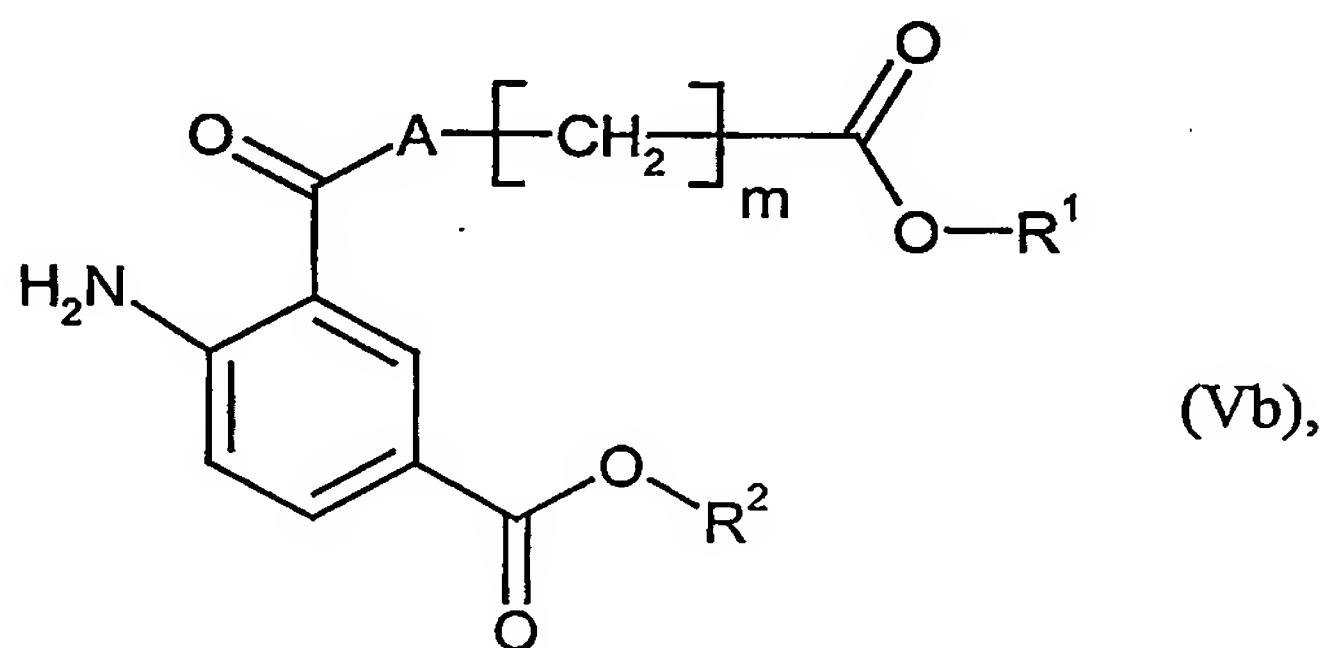
5

Q^1 für eine Abgangsgruppe steht und

n , X , und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (Vb)

10



worin

15

R^1 und R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl stehen und

A und m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

20

worin

R^1 und R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl stehen und

A, m, n, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (I),

5

worin

R^1 und R^2 für (C₁-C₆)-Alkyl stehen und

10

A, m, n, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

durch Verseifung der beiden Estergruppen in Verbindungen der Formel (I) überführt werden,

15

worin

R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen und

A, m, n, X, Y und Z die oben angegebene Bedeutung haben.

20

5. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen.
6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.
7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

25

8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen.
- 5 9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt.

Isophthalsäurederivate

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Erfindung betrifft Isophthalsäurederivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.